

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. April 2005 (28.04.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/037246 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/00

[DE/DE]; Gustavstr. 6, 82377 Penzberg (DE). LINTZ,
Frank-Christophe [DE/DE]; Waldspielplatz 5, 82319
Starnberg (DE). KELLER, Manfred [DE/DE]; Hegegasse
5, 79189 Bad Krozingen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/011571

(74) Anwalt: ALBRECHT, Thomas; Kraus & Weisert,
Thomas-Wimmer-Ring 15, 80539 München (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. Oktober 2004 (14.10.2004)

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

103 47 994.5 15. Oktober 2003 (15.10.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): PARI GMBH [DE/DE]; Moosstr. 3, 82319 Starnberg
(DE).

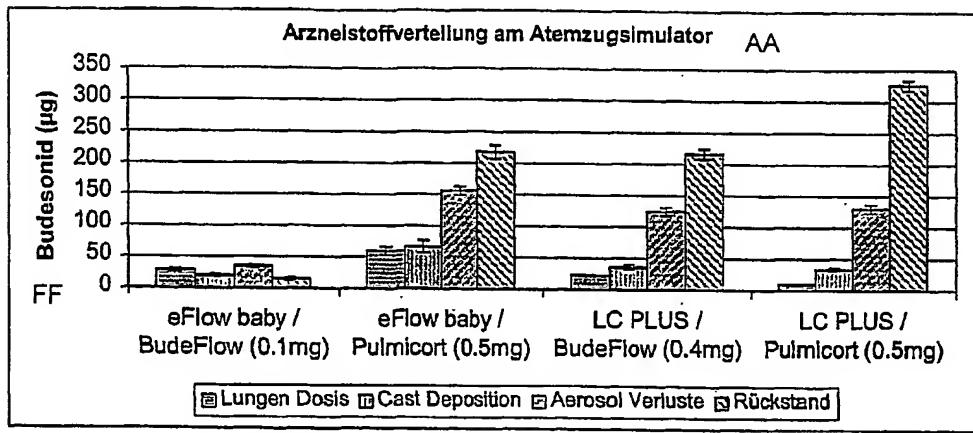
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JAUERNIG, Jürgen

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: AQUEOUS AEROSOL PREPARATION

(54) Bezeichnung: WÄSSRIGE AEROSOL-ZUBEREITUNG



AA...MEDICAMENT DISTRIBUTION ON AN INHALATION SIMULATOR

BB...LUNG DOSE

DD...AEROSOL LOSSES

EE...RESIDUE

FF...BUDESONIDE

(57) Abstract: Disclosed are sterile aqueous preparations that are to be inhaled as an aerosol and contain an active substance, a nonionic surfactant, and a phospholipid. Said preparations are suitable for administering poorly soluble active substances by way of inhalation in the form of colloidal solutions and can also be used for administering bad-tasting active substances that irritate the mucus and cause cough or bronchoconstrictions. The inventive preparations can be nebulized by means of conventional devices and are preferably used in pediatrics.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2005/037246 A2



(84) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Zusammenfassung: Es werden sterile wässrige Zubereitungen für die Inhalation als Aerosol beschrieben, die einen Wirkstoff, ein nichtionisches Tensid und ein Phospholipid enthalten. Die Zubereitungen eignen sich zur inhalativen Verabreichung von schwerlöslichen Wirkstoffen in Form von kolloidalen Lösungen. Sie können ferner zur Verabreichung von schlecht schmeckenden, die Schleimhaut reizenden, Husten oder Bronchokonstriktionen auslösenden Wirkstoffen eingesetzt werden. Die Zubereitungen lassen sich mit gängigen Geräten vernebeln und mit Vorteil in der Pädiatrie einsetzen.

Wässrige Aerosol-Zubereitung

Technisches Gebiet der Erfindung

5 Die Erfindung betrifft wässrige Zubereitungen zur Applikation als Aerosol. Die Zubereitungen sind wirkstoffhaltig und können pharmazeutisch oder zur Förderung der Wellness eingesetzt werden. Die Erfindung betrifft insbesondere sterile, wässrige Zubereitungen, die für die Inhalation mit einem Vernebelungssystem wie z. B. einem Pump-, Düsen-, Ultraschall-, Schwingmembranvernebler oder einem sonstigen Aerosolerzeugungssystem für wässrige

10 Zubereitungen bestimmt sind. Sie betrifft ferner die nasale oder pulmonale Verabreichung von physikochemisch, organoleptisch oder physiologisch problematischen Wirkstoffen. In weiteren Aspekten betrifft die Erfindung Verfahren zur Herstellung solcher Zubereitungen und ihre Verwendungen.

Hintergrund der Erfindung

15 Die Behandlung von Lungenerkrankungen mittels Aerosolen erlaubt eine gezielte Arzneitherapie, da der Wirkstoff mittels Inhalationsgeräten direkt an den pharmakologischen Zielort gebracht werden kann [D. Köhler und W. Fleischer: Theorie und Praxis der Inhalationstherapie, Arcis Verlag GmbH, München, 2000, ISBN 3-89075-140-7]. Voraussetzung ist, dass die inhalierten Tröpfchen bzw. Partikel das Zielgewebe erreichen und dort abgelagert werden. Je kleiner der Durchmesser der Aerosolpartikel, desto größer die Wahrscheinlichkeit, dass Wirkstoffe in die peripheren Lungenbereiche gelangen. Je nach Art und Umfang der Deposition kann man mittels Inhalation Krankheiten wie z. B. Asthma, chronisch obstruktive Bronchitis (COPD) oder ein Lungenemphysem quasi topisch behandeln, aber auch Wirkstoffe wie z. B. Insulin mittels überwiegend alveolärer Resorption in den Blutkreislauf überführen. Zur

20 Applikation von Wirkstoffen werden heute überwiegend treibgasgetriebene Dosieraerosole, Pulverinhalatoren und Flüssig-Vernebler eingesetzt. Art- und Umfang der Deposition am Zielort hängen von der Tröpfchen bzw. Partikelgröße, der Anatomie der Atemwege von Mensch oder Tier und dem Atemmuster ab. Für die Deposition von Aerosolen in die Lungen von Nagetieren, wie z. B. der Ratte benötigt man aufgrund der kleineren Geometrie der Atemwege viel kleinere

25 Tröpfchen als z. B. für Pferde.

Für eine Lungendeposition bei Erwachsenen sollten die Aerosoltröpfchen oder -partikel einen aerodynamischen Durchmesser kleiner 5 – 6 µm aufweisen, für Kleinkinder kleiner 2 – 3 µm. Ferner atmen Kleinkinder durch die Nase, weshalb zur Applikation von Wirkstoffen per Inhalation nur Verneblersysteme mit Nasenmaske verwendet werden sollten. Diese Restriktion
5 gilt im übrigen auch für andere Spezies, wie beispielsweise für Nagetiere. Die Einflüsse auf die Aerosolerzeugung und Deposition werden im wesentlichen von 3 Faktoren beeinflusst, die sich wie folgt untergliedern lassen:

(1) den biologisch-physiologischen Faktoren, die gekennzeichnet sind durch:

- die Art des Atemmanövers, wie Atemfrequenz, -fluss, -geschwindigkeit, und
10 -volumen,
- die Anatomie des Respirationstraktes, insbesondere der Glottisregion
- das Alter und den Gesundheits- bzw. Erkrankungszustand der Patienten

(2) dem Tröpfchen- bzw. Partikelspektrum, das wiederum beeinflusst wird durch:

- die Art und Konstruktion des Inhalationsgerätes
- die Zeit zwischen Erzeugung und Inhalation (Abtrocknungseigenschaften)
15
- die Modifikation des Tröpfchen- bzw. Partikelspektrums durch den Inhalationsfluss
- die Stabilität bzw. Integrität der erzeugten Aerosolwolke

(3) dem Wirkstoff bzw. der Wirkstoffzubereitung, deren Eigenschaften beeinflusst werden durch:

- die Partikelgröße
20
- die Darreichungsform (z. B. Lösung, Suspension, Emulsion, Liposomendispersion)
- die Form und Oberflächeneigenschaften der Wirkstoffpartikel bzw. der Trägerpartikel (glatte Kugeln oder gefaltete poröse Strukturen) im Falle von Pulveraerosolen
- die Hygroskopizität (beeinflusst das Wachstum der Partikel)
- die Grenzflächeneigenschaften, wie Benetzbarkeit und Spreitbarkeit
25
- die Verdunstungs- bzw. Evaporationseigenschaften des Trägermediums

Die Vor- und Nachteile der verschiedenen Inhalatoren und die Möglichkeiten, die systembedingten Nachteile zu kompensieren, wurden von M. Keller diskutiert [Development and Trends in Pulmonary Drug Delivery, Chimica Oggi, Chemistry today, No. 11/12, 1998].

Die Frage, wo Aerosolpartikel im Bronchialbaum deponieren, ist seit Jahren Gegenstand

5 zahlreicher Untersuchungen. Diese werden ergänzt durch immer besser werdende Berechnungsmodelle der Lungendeposition. Das regionale Depositionsmuster bei Mundatmung weist durch das Atemmanöver und die unterschiedliche Anatomie des Bronchialbaums eine hohe Variabilität auf. Der häufig in der Literatur genannte lungengängige Größenbereich von 0,5 – 6 µm berücksichtigt weder die überlappenden Depositonsbereiche noch die quantitativen
10 bzw. prozentualen Depositionsraten.

Bei Mundatmung werden bei einem gesunden Erwachsenen etwa 40 – 60 % der Partikel im

Bereich von 2,5 – 4,5 µm bevorzugt im Alveolarbereich deponiert. Eine bronchiale Deposition in der Größenordnung von etwa 5 – 28 % weisen Partikel von 2 bis 8 µm auf, parallel dazu nimmt die oropharyngeale Deposition zu. Die Abscheidung im Oropharynx beträgt für Partikel von 6
15 µm bereits 25 – 45 % und steigt auf 60 – 80 %. für Partikel mit 10 µm Durchmesser. Hieraus leitet sich ab, dass für eine optimale qualitative und quantitative alveolare Deposition beim Erwachsenen Partikelgrößen von 1,5 – 3 µm günstig sind, wenn die oropharyngeale und bronchiale Deposition möglichst niedrig sein sollen. Die bronchiale Deposition mit etwa 18 – 28 % für Partikel im Größenbereich von 6 – 9 µm ist relativ gering und geht immer mit einer
20 entsprechenden höheren oropharyngealen Deposition einher. Abhängig vom Krankheitszustand, der Geometrie des Bronchialbaums und dem Alter der Patienten verschieben sich obige Größenordnungen, insbesondere bei Kindern und Babies zu kleineren Partikelgrößen. Bei Kleinkindern unter 1 Jahr wird diskutiert, dass nur Tröpfchen und Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser kleiner 2 – 3 µm in nennenswertem Umfang in die
25 tieferen Bereiche der Lunge gelangen.

Für die Behandlung der Sinusitis ist ebenfalls bekannt, dass nur die kleinsten Aerosoltröpfchen durch die kleinen Ostienöffnungen in die Nasennebenhöhle gelangen, wobei mit einem gepulsten Aerosol wiederum mehr Wirkstoff am Zielort deponiert werden kann als bei einer kontinuierlichen Vernebelung.

30 Die Deposition der Aerosolpartikel im Respirationstrakt wird im wesentlichen von folgenden vier Parametern bestimmt:

- der Partikelgröße,
- der Partikelgeschwindigkeit,
- der Geometrie der Atemwege, und
- der Inhalationstechnik bzw. dem Atemmanöver

5 Gemäß dem Stokes'schen Gesetz kann abgeleitet werden, dass Strömungsgeschwindigkeit und Dichte der Aerosolpartikel von Bedeutung sind, weshalb als Messgröße für das Depositionsverhalten im Respirationstrakt der aerodynamische und nicht der geometrische Partikeldurchmesser herangezogen wird. Aus verschiedenen Untersuchungen ist bekannt, dass für die pulmonale Therapie nur Tröpfchen- oder Partikelgrößen mit einem aerodynamischen Durchmesser von etwa 0,6 – 6 µm einsetzbar sind. Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser größer als etwa 6 µm impaktieren im oberen Respirationstrakt, solche kleiner 0,6 µm werden nach der Inhalation wieder ausgeatmet. Dies bedeutet, dass z. B. Pulver mit sehr geringer Dichte und einem aerodynamische Durchmesser von ca. 3 µm einen geometrischen Durchmesser von z. B. größer 10 µm aufweisen können. Hingegen ist bei wässrigen Systemen mit einer Dichte von etwa 1 mg/cm³ der geometrische und aerodynamische Durchmesser annähernd gleich.

10

Zusammensetzung und Form der Aerosole sind sehr variantenreich. Aerosole sind je nach Zusammensetzung von kurzer oder langer Lebensdauer; ihre Tröpfchen- bzw. Partikelgröße ist Änderungen unterworfen, die von den physikochemischen Eigenschaften der

20 Formulierungsbestandteile beeinflusst werden. Kleine, wässrige Tröpfchen verdampfen je nach Luftfeuchtigkeit rasch zu einem Feststoffkern, so dass die Konzentration der gelösten Substanz(en) bei volliger Verdampfung 100% beträgt. Der resultierende Durchmesser (d_2) ausgehend vom ursprünglichen Durchmesser (d_1) entspricht der dritten Wurzel aus dem Konzentrationsverhältnis vor (c_1) und nach (c_2) Schrumpfung (Dichte von 1 g/cm³ für die gelöste

25 Substanz vorausgesetzt) gemäß der Formel: $d_2 = d_1 \sqrt[3]{c_1/c_2}$. So führt z. B. die Trocknung von Brandungsaerosolen durch den Wind bei einem Meerwassertröpfchen ($c_1 = 3,6\%$) von 20 µm zu einem Salzpartikel mit einem Durchmesser von ca. 6.7 µm, womit es dann lungengängig geworden ist. Dieser Effekt wird z. B. in Flüssig-Verneblern ausgenutzt, um durch Abtrocknungseffekte (z. B. Erwärmung mittels PARI Therm) oder Zumischung trockener Luft die

30 Partikelgröße zu verkleinern.

Umgekehrt können Partikel in feuchter Umgebung wachsen, und dieses Wachstum ist besonders abhängig von der Hygroskopie des Wirk- und/oder Hilfsstoffs. Beispielsweise

benötigt ein trockenes Natriumchloridpartikel von 0,5 µm etwa 1 Sekunde bis zum vollständigen Wachstum, bei einem 5 µm Partikel dauert dies etwa 10 Sekunden, was ein Beleg dafür ist, dass die Geschwindigkeit in Bezug auf das Partikelwachstum ebenfalls großenabhängig ist. Feststoffpartikel aus Pulververneblern und Dosieraerosolen können bis zum 4 – 5-fachen ihrer 5 ursprünglichen Größe anwachsen, da im Bronchialbaum eine Luftfeuchtigkeit von 95 – 100% vorherrscht. (D. Köhler und W. Fleischer: Theorie und Praxis der Inhalationstherapie, Arcis Verlag GmbH, München, 2000, ISBN 3-89075-140-7).

Für toxikologische Untersuchungen werden häufig Nager und Hunde eingesetzt. Nager atmen ähnlich wie Kleinkinder durch Nase, weshalb in diesem Fall das Aerosol mittels Nasenmaske 10 appliziert werden sollte, um eine hohe Lungendeposition zu erreichen.

Für die Behandlung einiger Lungenerkrankungen wie z. B. Asthma werden überwiegend Kortikosteroide, Beta-agonisten und Anticholinergika verwendet, die mittels Dosieraerosolen, Pulverinhalatoren und Düsen- bzw. Ultraschallverneblern direkt an den Wirkort gebracht werden. Die pulmonale Applikation von Kortikosteroiden zur Behandlung des Asthmas hat sich 15 gegenüber der oralen Therapie deshalb als besonders vorteilhaft erwiesen, weil man mit wesentlich kleineren Arzneistoffdosen unter deutlicher Reduktion der unerwünschten Nebenwirkungen, den zugrunde liegenden Entzündungsprozess wirksam inhibieren kann. Wirkstoffe, wie Beclometason-dipropionat (BDP), Budesonid (Bud), und Fluticason-propionat (FP) werden überwiegend als Pumpsprays zur Behandlung von allergischen Erkrankungen im 20 Nasalbereich eingesetzt, während für die pulmonale Applikation Dosieraerosole (MDI), Pulverinhalatoren (DPI) und Düsenvernebler verwendet werden.

Für die Therapie von Kinder unter 5 Jahren eignen sich in der Regel keine Pulververnebler, weil die Kinder nicht in der Lage sind, die Atemströme zu generieren, mit denen die Pulver reproduzierbar in respirable Partikel deagglomeriert und mit einer hinreichenden 25 Dosiergenauigkeit in der Lunge deponiert werden können. Dosieraerosole wiederum haben den Nachteil, dass das Aerosol mit einer Geschwindigkeit von bis zu 100 km/h nach Betätigung des Ventils freigesetzt werden. Infolge mangelnder Koordinationsfähigkeit zwischen Sprühstoßauslösung und Inhalation impaktierten mehr als 90% des Wirkstoffes im Rachen, was zu unerwünschten Nebenwirkungen (Heiserkeit, Stimmveränderung, Soor, etc.) führen kann. 30 Ferner kann durch die Evaporation des Treibgases ein Kältereziz verursacht werden, der bei hyperreagiblen Patienten zu einem Verschließen der Epiglottis oder einem Asthmaanfall führen kann, weshalb die Inhalation von Steroiden immer mit Vorsatzkammern, so genannten Spacern mit ca. 250 – 750 ml Volumen, erfolgen sollte. Für die Applikation von Steroiden bei Kleinkindern, die keine Mundatmung durchführen können, gibt es für die Nasenatmung

besondere Spacerausführungen (z. B. Babyhaler®). Die Anwendung von MDIs und Spacern ist aber sehr komplex, weil Wirkstoffe während des Inhalationsvorganges sedimentieren, an den Spacerwandungen adsorbieren oder sich elektrostatisch aufladen können. Dies kann zu einer unzureichenden Dosiergenauigkeit und nicht reproduzierbaren Arzneitherapie führen. Dies ist 5 der Grund, weshalb die Vernebelung von wässrigen Zubereitungen mittels Düsen-, Membran- oder Ultraschallverneblern für die pulmonale Applikation von Wirkstoffen bei Kindern und Kleinkindern gegenüber Dosieraerosolen und Pulverinhalatoren vorteilhaft ist, wenn hinreichend kleine Tröpfchen bzw. Partikel generiert werden.

Ideale Voraussetzung für eine Therapie mittels Vernebelung wässriger Formulierung ist ein in 10 Wasser oder isotoner Kochsalzlösung hinreichend löslicher und stabiler Arzneistoff, bei dem sich die chemisch-physikalischen Charakteristika im Verlauf von Herstellung und Lagerung nicht verändern. Ist die Löslichkeit des Arzneistoffes allerdings zu gering, um eine wässrige Lösung ausreichender Konzentration herzustellen, kann die Vernebelung in Form einer Suspension in Betracht gezogen werden. Mittels Atemzugsimulator können hinsichtlich der 15 gewählten Arzneiform (Suspension oder Lösung) unterschiedliche Vernebelungseffizienzen nachgewiesen werden (ausgebrachte Dosis, im Vernebler verbleibender Arzneistoffanteil etc.). Der respirable, also lungengängige Anteil des generierten Aerosols kann dadurch berechnet werden, dass mittels Laserbeugung bzw. Impaktormessung der prozentuale Anteil der wirkstoffhaltigen Tröpfchen, die einen geometrischen bzw. aerodynamischen Durchmesser 20 kleiner 5 oder 3 µm aufweisen, bestimmt wird [N. Luangkhot et. al.; Characterisation of salbutamol solution compared to budesonide suspensions consisting of submicron and micrometer particles in the PARI LC STAR and a new PARI Electronic Nebuliser (eFlow®). Drug delivery to the Lungs XI, 11 & 12. 12. 2000, p.14 – 17]. In der genannten Untersuchung wird berichtet, dass sich Budesonid-haltige Suspensionen, bei denen die Teilchengröße des 25 suspendierten Arzneistoffes deutlich kleiner als 1 µm ist, im Gegensatz zu einer Mikrosuspension, ähnlich effizient vernebeln lassen wie eine Salbutamolsulphatlösung. Bestätigt wird dieser Befund durch Keller et al. [Nebulizer Nanosuspensions. Important device and formulation interactions, Resp. Drug Delivery VIII, 2002, p. 197 – 206]. Darüber hinaus wird dargelegt, dass Mikrosuspensionen nicht mit einem Ultraschallvernebler vernebelt werden 30 sollten. Im Falle der Vernebelung einer Budesonid-Suspension (Pulmicort®) konnte mittels Ultrazentrifugation nachgewiesen werden, dass ca. 4.6% des Budesonids in Pulmicort® molekulardispers gelöst bzw. solubilisiert vorliegt und nur dieser Anteil von einem Ultraschallvernebler aerosolisiert werden kann.

Die bislang im Handel zur Vernebelung angebotenen wässrigen Kortikosteroid-Präparate sind Mikrosuspensionen von Beclomethason-dipropionat (Clenil®), Budesonid (Pulmicort®) und Fluticason-propionat (Flixotide®), d. h. der mikronisierte Wirkstoff (ca. 90% der suspendierten Arzneistoffpartikel sind kleiner 5 µm) liegt fein dispergiert und stabilisiert in Wasser vor. Je 5 kleiner nun die Partikelgröße des Wirkstoffes und je geringer der Dichteunterschied von Wirkstoff und Dispergiermedium, desto länger bleibt der Wirkstoff in Schwebeflüssigkeit, d. h. desto langsamer erfolgt in der Regel eine Sedimentation. Vor der Anwendung müssen die sedimentierten Partikel oder Agglomerate durch Schütteln des Packmittels wieder fein dispergiert werden, um sicherzustellen, dass möglichst wenig Wirkstoff im Behältnis 10 zurückbleibt und der Vernebler mit der deklarierten Dosis befüllt werden kann. Hierzu und zur besseren Benetzung der lipophilen Wirkstoffoberfläche mit Wasser wird meist ein Tensid oder Netzmittel zugesetzt, das jedoch inhalationstoxikologisch unbedenklich sein muss, um unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden. Als Beispiel soll Pulmicort® herangezogen werden, das in zwei Dosierstärken von 0,5 mg und 1 mg Budesonid pro 2 ml im Handel ist. 15 Budesonid liegt suspendiert in Kochsalzlösung vor, die mit Citronensäure und Natriumcitrat gepuffert ist und als Netzmittel Polysorbat 80 (= Tween® 80) enthält. Die mittlere Partikelgröße von 3 vermessenen Pulmicort® Chargen war größer als spezifiziert (ca. 2,8 – 3,2 µm) und streute zwischen 3,7 und 4,4 µm. Der abweichende Befund ist möglicherweise auf das Messverfahren (Laserbeugung), aber auch auf ein Partikelwachstum bzw. 20 Partikelagglomeration zurückzuführen. In einer Publikation von Vaghi et al. [In-vitro comparison of Pumicort Respules with Clenil® per aerosol in combination with three nebulisers, ERS, Annual Congress Stockholm, Sept. 14-18, 2002], wurden elektronenmikroskopische Aufnahmen von Pulmicort® und Clenil® gezeigt, aus denen hervorgeht, dass die Partikel in Clenil® nadelförmig und überwiegend größer als 10 µm sind, während die Pulmicort® Partikel mehr 25 rundgeformt sind und sich in einem Bereich von ca. 1 – 6 µm Durchmesser bewegen. Von Nachteil ist des Weiteren, dass sich die Aerosolcharakteristik derartiger Mikrosuspensionen während der Vernebelung verändern kann. Dies lässt sich z. B. aus der Erhöhung der Budesonid Konzentration in der nicht vernebelten residualen Pulmicort® Suspension ableiten. Dieser Effekt lässt sich u. a. damit erklären, dass größere Partikel durch Aerosoltröpfchen, die 30 einen kleineren Durchmesser aufweisen, nicht transportiert werden können und deshalb als Rückstand im Vernebler verbleiben. Bei Membranverneblern werden die groben Partikel durch den Siebeffekt der das Aerosol generierenden Membran zurückgehalten. Dies ist unter ökonomischen Aspekten nicht zu befürworten.

In in-vitro Untersuchungen mit einem Baby Cast SAINT Model (Sophia Anatomical Infant Nose 35 Throat) hat sich herausgestellt, dass man bei Verwendung von Pulmicort® und einem

Düsenvernebler nur ca. 1% der deklarierten Wirkstoffmenge als Lungendosis nachweisen konnte. Diese Befunde decken sich z. T. mit klinischen Erkenntnissen von Pädiatern, die über eine unzureichende Wirksamkeit der Pulmicort® Verneblertherapie bei Kleinkindern berichten und dies damit erklären, dass zu wenig Wirkstoff in die Lungen transportiert werden kann, weil 5 sowohl die Partikel als auch Tröpfchen für Kleinkinder zu groß seien.

Etwas einfacher handhabbar erscheint die Therapie der Nasenschleimhaut. Hier gelingt es in der Regel, bereits mit einfachen Vorrichtungen zur Aerosolerzeugung wie z. B. mechanischen Zerstäubern, die Schleimhaut mit einer wirkstoffhaltigen Zubereitung zu benetzen. Doch auch hier stellen schwerlösliche Wirkstoffe eine Herausforderung dar. Die Wirksamkeit der in der 10 Praxis eingesetzten Wirkstoffsuspensionen ist im Verhältnis zur eingesetzten Wirkstoffmenge eher gering und wenig zuverlässig, was vermutlich auf die besonders langsame Auflösung des Wirkstoffs in den geringen Flüssigkeitsvolumina, die auf der Nasenschleimhaut zur Verfügung stehen, zurückzuführen ist.

Besonders schwierig ist dagegen eine Therapie der Schleimhaut in den wenig ventilierten 15 Hohlräumen des oberen Respirationstrakts bereits mit leicht handhabbaren Wirkstoffen, und umso mehr mit schwerlöslichen Wirkstoffen. In der Regel erreicht nur ein sehr geringer Anteil der Dosis eines suspendierten Wirkstoffs in aerosolierter Form diese Zielgewebe.

Stand der Technik

In der Literatur gibt es eine Reihe von Vorschlägen, wie man wasserunlösliche Wirkstoffe 20 solubilisieren bzw. lösen kann. Dabei wurde insbesondere versucht, partikuläre Systeme mit Teilchengrößen im Nanometerbereich herzustellen.

In der Druckschrift DE 101 45 361 A1 werden Verfahren zur Herstellung nanopartikulärer Systeme und ein Verfahren zur Herstellung einer sterilen submikron Suspension beschrieben. Obgleich derartige submikron Suspensionen aus den oben dargelegten Gründen einen 25 Fortschritt gegenüber herkömmlichen Mikrosuspensionen mit Partikeldurchmessern von ca. 1 – 6 µm darstellen, weisen diese dennoch auch gewisse Nachteile auf, weil selbst bei Anwesenheit eines stabilisierenden Netzmittels das Partikelwachstum infolge von "Ostwald Ripening" während der Lagerung nicht gänzlich unterdrückt werden kann. Unter gewissen Lagerungsbedingungen können ferner gelöste Partikel präzipitieren und gewissermaßen als 30 Impfkristalle das Partikelwachstum begünstigen. Nachdem die Partikelgröße für die therapeutische Effizienz jedoch von fundamentaler Bedeutung ist, sind Produkte, deren

Partikelgröße während pharmazeutisch üblicher Lagerungszeiten von 2 – 3 Jahren nicht konstant gehalten werden können, als kritisch einzustufen.

In der Druckschrift WO 00/27376 werden nanopartikuläre wässrige Wirkstoffzubereitungen zur Herstellung von Aerosolen beschrieben, wobei die Wirkstoffpartikel Größen von weniger als

5 1000 nm, vorzugsweise weniger als 50 nm aufweisen. Diese Zubereitungen werden unter Verwendung oberflächenmodifizierender Mittel hergestellt, die an der Oberfläche der Wirkstoffpartikel adsorbieren. Als solches Mittel wird unter anderen Vitamin E-TPGS vorgeschlagen.

In der Druckschrift RU 1280217 wird eine propylenglykolhaltige Mischung als Lösungsvermittler

10 zur Herstellung von Budesonid-haltigen wässrigen Zubereitungen beschrieben. Diese Zubereitungen weisen jedoch eine hohe Viskosität auf und sind hyperosmolar, weshalb eine reizfreie inhalative Behandlung nicht gegeben ist, zumal die verwendeten Hilfsstoffe inhalationstoxikologisch bislang nicht als unbedenklich eingestuft werden können. Die Verwendung von Propylenglykol führt bereits ab einer Konzentration von etwa 1% zu 15 hyperosmolaren Lösungen, die nach der Inhalation einen Hustenreiz auslösen. Ferner weisen sie hohe Viskositäten auf, weshalb Formulierungen, die unter Verwendung dieses Hilfsstoffes hergestellt wurden zur Inhalationstherapie ungeeignet sind und schon wegen ihrer physikalischen Eigenschaften nicht mit einem Schwingmembranvernebler verwendet werden können.

20 Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass das Problem der Verabreichung von schwerlöslichen Wirkstoffen durch nasal oder pulmonal applizierbare Aerosole bisher nicht in zufriedenstellender Weise gelöst werden konnte. Insbesondere die pulmonale Verabreichung solcher Substanzen an pädiatrische Patienten ist nach dem Stand der Technik noch außerordentlich problematisch.

25 Weitere Typen von Wirkstoffen, deren inhalative Verabreichung noch nicht zufriedenstellend ist, stellen solche Substanzen dar, die aufgrund ihrer organoleptischen Eigenschaften, insbesondere ihres schlechten Geschmacks, oder aufgrund ihrer die Schleimhäute reizenden bzw. Husten oder Bronchokonstriktionen auslösenden Eigenschaften von den Patienten als unangenehm empfunden werden, was ein Hindernis für die ausreichende Compliance mit einer 30 verordneten Therapie und damit für den Therapieerfolg sein kann.

Beschreibung der Erfindung

Es ist daher eine Aufgabe der Erfindung, verbesserte Zubereitungen für die Applikation als Aerosol bereitzustellen, welche die Nachteile der bisher bekannten Zubereitungen nicht besitzen. Insbesondere ist es eine Aufgabe der Erfindung, die inhalative Verabreichung von solchen Wirkstoffen zu ermöglichen, die aufgrund ihrer geringen Wasserlöslichkeit, ihres schlechten Geschmacks oder ihrer schleimhautreizenden Eigenschaften nicht oder nur in unbefriedigender Weise inhalativ verabreicht werden konnten. Eine weitere Aufgabe ist die Bereitstellung von Verfahren zur Herstellung solcher Zubereitungen.

Die Lösung der vorrangigen Aufgabe gelingt erfindungsgemäß durch eine Zubereitung nach Anspruch 1. Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind in den Unteransprüchen angegeben.

Es wurde gefunden, dass eine Kombination aus einem nichtionischen Tensid und einem Phospholipid in wässrigen Inhalationszubereitungen vor allem im Zusammenhang mit physiologisch oder physikochemisch problematischen Wirkstoffen in einem aus der Kenntnis der Wirkungsweise der einzelnen Tenside unerwarteten Ausmaß wünschenswerte pharmazeutische Eigenschaften vermitteln kann, die im folgenden näher ausgeführt werden.

Bei den erfindungsgemäßen Zubereitungen handelt es sich um wässrige Zubereitungen. Dieser Gattungsbegriff bezieht sich auf flüssige Zusammensetzungen, bei denen der flüssige Träger bzw. das Lösemittel überwiegend aus Wasser besteht, und die neben dem Träger mindestens einen weiteren Stoff enthalten, der als Wirk- oder Hilfsstoff dient. Der flüssige Aggregatzustand bedeutet, dass es sich entweder um ein flüssiges Einphasensystem oder um ein Mehrphasensystem mit flüssiger kohärenter Phase handelt. Die Zubereitungen der Erfindung schließen also wässrige Lösungen, kolloidale Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein. Auch wenn der flüssige Träger überwiegend aus Wasser besteht, kann er in einzelnen Fällen Anteile einer oder mehrerer mit Wasser zumindest teilweise mischbarer Flüssigkeiten enthalten, z. B. Ethanol, Glycerol, Propylenglykol oder Polyethylenglykol. Erfindungsgemäß bevorzugt sind jedoch Zubereitungen, die weitgehend frei von solchen nichtwässrigen Flüssigkeiten sind.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung ist der Begriff der Sterilität im üblichen pharmazeutischen Sinn zu verstehen. Sie wird als Freiheit von vermehrungsfähigen Keimen verstanden, und wird durch geeignete Prüfungen, wie sie verbindlich in den jeweils gültigen Arzneibüchern festgelegt sind, nachgewiesen. Nach heutigem Stand der Wissenschaft wird allgemein eine Kontaminationsrate (Sterility Assurance Level) von 10^{-6} als akzeptabel für sterile Zubereitungen angesehen, d. h. in einer Million Einheiten könnte eine Einheit kontaminiert sein.

In der Praxis jedoch dürfte die Kontaminationsrate eher größer sein. So geht man z. B. davon aus, dass bei aseptisch hergestellten Zubereitungen die Kontaminationsrate bei etwa 10^{-3} liegen dürfte. Da einerseits der Umfang von Sterilitätsprüfungen zur Qualitätskontrolle von Chargen gemäß Arzneibuch begrenzt ist und andererseits auch bei der Durchführung der

5 Prüfungen selbst Kontaminationen als Artefakte verursacht werden können, ist es schwierig, Sterilität im absoluten Sinne als Eigenschaft zu fordern bzw. für einen bestimmten Gegenstand nachzuweisen. Daher sollte die Sterilität einer Zubereitung hier insbesondere so verstanden werden, dass die betreffende Zubereitung den Anforderungen des jeweils gültigen Arzneibuchs hinsichtlich der Sterilität entspricht.

10 Um für die Inhalation geeignet zu sein, müssen Zubereitungen als Aerosol vorliegen oder, wie erfindungsgemäß vorgesehen, in situ in ein Aerosol überführt werden können. Aerosole sind allgemein als Dispersionen von flüssigen oder festen Teilchen (= Partikeln) in einem Gas – üblicherweise in Luft – zu definieren. Wässrige Zubereitungen, die zur Anwendung in Aerosole überführt werden können, müssen – anders als z. B. organische Lösungen oder Suspensionen 15 in druckverflüssigten Treibgasen – in speziellen Vemeblern aerosolisiert werden.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen sind nun dadurch gekennzeichnet, dass sie einen Wirkstoff und eine Kombination aus einem nichtionischen Tensid und einem Phospholipid enthalten.

Ein Wirkstoff soll hier als Substanz oder Substanzgemisch verstanden werden, der zu 20 therapeutischen, diagnostischen, prophylaktischen oder sonstwie dem Wohlbefinden dienlichen Zwecken eingesetzt werden kann. Der Wirkstoff kann ein chemisch definiertes, ("kleines") Molekül sein oder aber ein aus der Natur abgeleitetes Peptid, Protein oder Polysaccharid. Bei dem Wirkstoff handelt es sich nicht um ein Tensid und vorzugsweise nicht um eine andere 25 Substanz, die auch üblicherweise als pharmazeutischer Hilfsstoff eingesetzt wird und deren Wirkung überwiegend auf ihren physikochemischen Eigenschaften beruht.

Unter Tensiden sind amphiphile, ober- bzw. grenzflächenaktive Substanzen zu verstehen. Solche Verbindungen besitzen mindestens eine eher hydrophile und mindestens eine eher hydrophobe oder lipophile Molekülregion. Sie reichern sich in Phasengrenzen an und senken die Grenzflächenspannung. Tenside werden unter anderem dazu eingesetzt,

30 Mehrphasensysteme zu stabilisieren. Nichtionische Tenside sind solche Tenside, die in wässrigen Medien bei weitgehend neutralen pH-Werten (z. B. zwischen pH 4 und 10) keine echte ionische Ladung aufweisen, sondern allenfalls Partialladungen.

Phospholipide sind definiert als amphiphile Lipide, die Phosphor enthalten. Auch unter der Bezeichnung Phosphatide bekannt, spielen sie in der Natur insbesondere als doppelschichtbildende Bestandteile biologischer Membranen eine wichtige Rolle. Weit verbreitet und auch zu pharmazeutischen Zwecken häufig eingesetzt sind solche

5 Phospholipide, die sich chemisch von der Phosphatidsäure ableiten. Bei dieser handelt es sich um ein (meist zweifach) acyliertes Glycerol-3-phosphat, bei dem die Fettsäurereste unterschiedlicher Länge sein können. Die Abkömmlinge der Phosphatidsäure sind z. B. die Phosphocholine oder Phosphatidylcholine, bei denen die Phosphatgruppe zusätzlich mit Cholin verestert ist, ferner Phosphatidylethanolamine, Phosphatidylinosite usw. Lecithine sind

10 natürliche Mischungen verschiedener Phospholipide, die in der Regel einen hohen Anteil von Phosphatidylcholinen aufweisen.

Geeignete nichtionische Tenside sind vor allem solche, die für die Inhalation als unbedenklich zu betrachten sind. Dazu gehören vor allem Tyloxapol, Polysorbate, insbesondere Polysorbat 80, sowie Vitamin E TPGS. Das gegenwärtig von den Erfindern am meisten bevorzugte

15 nichtionische Tensid ist Tyloxapol.

Geeignete Phospholipide sind ebenfalls solche, die sich aufgrund ihrer physiologischen Eigenschaften für die inhalative Verabreichung eignen. Hierzu zählen vor allem Phospholipidmischungen, die in Form von Lecithin aus natürlichen Quellen wie Sojabohnen oder Hühnereigelb extrahiert werden, vorzugsweise in hydrierter Form und/oder befreit von Lysolecithinen, sowie

20 aufgereinigte, angereicherte, oder partialsynthetisch gewonnene Phospholipide, vorzugsweise mit gesättigten Fettsäureresten. Besonders bevorzugt sind aufgereinigte, angereicherte, oder partialsynthetisch gewonnene mittel- bis langkettige zwitterionische Phospholipide, die weitgehend frei von Unsatügungen in den Acylketten und frei von Lysolecithinen und Peroxiden sind. Von den Phospholipidmischungen ist Lecithin besonders bevorzugt. Beispiele für

25 angereicherte oder reine Verbindungen sind Dimyristoylphosphatidylcholin (DMPC), Distearoylphosphatidylcholin (DSPC) und Dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC). Von diesen wird DMPC gegenwärtig am meisten bevorzugt. Alternativ sind Phospholipide mit Oleylresten sowie Phosphatidylglycerole ohne Cholinrest für einige Ausgestaltungen und Anwendungen der Erfindung geeignet.

30 Dass die Kombination von Tyloxapol mit einem Phospholipid an sich pharmazeutisch und physiologisch akzeptabel ist, geht u. a. daraus hervor, dass sie in dem Inhalationsprodukt Exosurf Neonatal[®] enthalten ist. Das Produkt wird zur Substitution von Lungensurfactant beim akuten neonatalen Respiratory Distress Syndrom (RDS) eingesetzt. Anders als in den

erfindungsgemäßen Zubereitungen enthält Exosurf Neonatal® außer Tensiden selbst keinen weiteren Wirkstoff im herkömmlichen Sinne.

In einer der bevorzugten Ausführungen enthält die Zubereitung Tyloxapol als nichtionisches Tensid und Lecithin als Phospholipid, und in einer weiteren bevorzugten Ausführung Tyloxapol 5 als nichtionisches Tensid und DMPC als Phospholipid.

In einzelnen Fällen kann es vorteilhaft sein, neben dem nichtionischen Tensid und dem Phospholipid ein weiteres Tensid einzusetzen. Dabei kann es sich um ein weiteres nichtionisches Tensid, um ein weiteres Phospholipid oder um ein ionisches Tensid ohne Phosphor handeln. Vorzugsweise ist es jedoch ein nichtionisches Tensid. Besonders geeignet 10 sind die bereits erwähnten nichtionischen Tenside.

Das erfindungsgemäß einzusetzende Tensid und das erfindungsgemäß einzusetzende Phospholipid können unterschiedliche Funktionen erfüllen. Einer der bemerkenswerten Effekte der Kombination ist jedoch ihre Fähigkeit, schwerlösliche Wirkstoffe kolloidal zu solubilisieren, und zwar besser als es durch ein einzelnes der Tenside – auch bei entsprechend erhöhten 15 Konzentration innerhalb der physiologisch noch zu akzeptierenden Grenzen – möglich ist (siehe auch Beispiel 1).

Die Verwendung der Tensidkombination in Inhalationszubereitungen zur kolloidalen Solubilisierung von schwerlöslichen Wirkstoffen ist eine wichtige Ausgestaltung der Erfindung. In einer bevorzugten Ausführung liegt die Zubereitung deshalb als einphasiges System, d. h. als 20 wässrige Lösung vor. Mit "einphasig" und "Lösung" sind insbesondere auch kolloidale Lösungen gemeint, in denen die gelösten Stoffe oder einige davon nicht molekulardispers, sondern kolloiddispers vorliegen. Ohne dass sich die Erfinder auf die Gültigkeit bestimmter Theorien einschränken wollen, ist anzunehmen, dass sich in vielen Fällen durch die Tenside der erfindungsgemäßen Zubereitungen Mizellen bzw. Mischmizellen ausbilden, in denen 25 schwerlösliche Wirkstoffe solubilisiert werden können. Dabei hängt die Position der Moleküle, die in solchen Mizellen oder Mischmizellen solubilisiert werden, von der Struktur dieser Moleküle sowie den verwendeten Tensiden ab. Z. B. ist anzunehmen, dass besonders unpolare Moleküle vor allem im Innern der kolloidalen Strukturen lokalisiert sind, während polare Substanzen eher an der Oberfläche aufzufinden sind.

30 Die kolloidalen Systeme, als die sich die einphasigen Zubereitungen präsentieren können, enthalten also Teilchen, die im Mittel im kolloidalen Größenbereich angesiedelt sind, das heißt unterhalb von etwa 1 µm gemäß allgemein üblicher Definition, bzw. zwischen 1 und etwa 500 nm, wie dies von anderen Quellen definiert wird (H. Stricker, Physikalische Pharmazie, 3.

Auflage, S. 440). Sie sind also mit einem Lichtmikroskop praktisch nicht erkennbar und führen nicht zu einer ausgeprägten Trübung der Lösung, sondern allenfalls zu einer Opaleszenz. Vorzugsweise enthalten die einphasigen, kolloidalen Zubereitungen der Erfindung Assoziationskolloide mit einer mittleren Teilchengröße von unter 500 nm (gemessen durch 5 Photonenkorrelationsspektroskopie). Besonders bevorzugt sind Kolloide mit mittleren Teilchengrößen bis etwa 200 nm, und in weiteren bevorzugten Ausführungen sind Kolloide mit mittleren Teilchengrößen bis etwa 100 nm sowie bis etwa 50 nm enthalten.

Neben den Mizellen, Mischmizellen und anderen kolloidalen Strukturen im unteren Größenbereich ist es auch möglich, dass die Tenside Kolloide mit Doppelmembranstrukturen 10 ausbilden, in denen ebenfalls schwerlösliche Wirkstoffe solubilisiert vorliegen können. Solche Kolloide treten vor allem als Liposomen auf. Verfahren zur Herstellung und Charakterisierung von Liposomen und liposomalen Zubereitungen sind dem Fachmann an sich bekannt. Unter den bekannten Liposomen sind solche erfindungsgemäß bevorzugt, die eine überwiegend kolloidale Größe haben, d. h. deren mittlere Teilchengröße unterhalb von etwa 1 µm liegt, 15 besser noch bei maximal etwa 500 nm oder sogar bei maximal etwa 200 nm. Eine mittlere Teilchengröße bis etwa 200 nm erlaubt in der Regel die Sterilfiltration durch einen Filter mit der Porenweite von 0,22 µm.

Je nach dem, welche Strukturen ausgebildet und welche weiteren pharmazeutischen Effekte erzielt werden sollen, muss unter Berücksichtigung der Auswahl der Tenside das 20 Gewichtsverhältnis zwischen dem nichtionischen Tensid und dem Phospholipid ermittelt bzw. optimiert werden. Erfindungsgemäß bevorzugt ist ein Gewichtsverhältnis von etwa 5 : 1 bis etwa 1 : 2. Eine besonders gute Solubilisierung gelingt meist mit Verhältnissen von etwa 3 : 1 bis 1, 5 : 1, also mit einem leichten Überschuss des nichtionischen Tensids, beispielsweise etwa 2 : 1. Dies trifft ganz besonders dann zu, wenn als nichtionisches Tensid das bevorzugte 25 Tyloxapol und als Phospholipid das ebenfalls bevorzugte DMPC (oder DPPC oder DSPC) ausgewählt werden. Insbesondere schwerlösliche Corticoide wie Budesonid lassen sich hierdurch überraschend gut solubilisieren.

In der Zubereitung sollte der Gesamtgehalt an Tensid vor allem aus physiologischen Gründen auf einen Maximalwert von etwa 3 Gew.-% beschränkt bleiben, wenn eine pulmonale 30 Applikation vorgesehen ist. Bei einer nasalen Anwendung können auch höhere Tensidmengen erwogen werden, z. B. bis zu etwa 10 Gew.-%. Zur Vermeidung von Schleimhautreizungen wäre es vorteilhaft, den Tensidgehalt sogar auf möglichst nicht mehr als etwa 5 Gew.-% zu beschränken.

Bevorzugt enthält die Zubereitung im Falle einer pulmonalen Anwendungsbestimmung dagegen einen Tensidgehalt von etwa 0,01 bis 3,0 Gew.-%. Besonders bevorzugt sind Gehalte von etwa 0,1 bis 2,0 Gew.-%. Allerdings hängt die optimale Einsatzmenge der Tenside auch von dem Wirkstoff, d. h. seinen physikochemischen Eigenschaften und seinem Gehalt in der Zubereitung ab, sowie von der Auswahl der Tenside und den beabsichtigten Effekten und Produkteigenschaften. Ist beispielsweise vor allem die Solubilisierung eines schwerlöslichen Wirkstoffs wie Budesonid beabsichtigt und werden die bevorzugten Tenside Tyloxapol in Kombination mit DMPC oder Lecithin ausgewählt, so liegt der besonders bevorzugte Gesamtensidgehalt bei etwa 1 bis 2 Gew.-%, insbesondere bei etwa 1,5 Gew.-%. Ist dagegen vor allem eine Verbesserung der organoleptischen Eigenschaften der Zubereitung erwünscht, kann u. U. ein deutlich geringerer Tensidgehalt ausreichend und deshalb pharmazeutisch vorteilhafter sein, z. B. ein Gehalt von nicht mehr als etwa 1,0 Gew.-%, und besser noch einer von nicht mehr als etwa 0,5 Gew.-%.

Wie bereits erwähnt, muss dabei natürlich auch der Wirkstoffgehalt Berücksichtigung finden. Sehr niedrig dosierte Wirkstoffe lassen sich tendenziell mit geringeren Tensidgehalten sowohl solubilisieren als auch im Geschmack maskieren. Ferner sind geringere Tensidmengen ausreichend, um die schleimhautreizenden, Husten und Bronchospasmen auslösenden Eigenschaften von Wirkstoffen abzumildern. Ein bevorzugtes Gewichtsverhältnis zwischen Tensidgehalt (d.h. Gesamtgehalt von Tensid und Phospholipid) und Wirkstoffgehalt liegt bei mindestens etwa 1 : 1, besonders bevorzugt bei mindestens etwa 5 : 1. Für die Solubilisierung mancher schwerlöslicher Wirkstoffe können sogar Verhältnisse von mehr als 10 : 1 erforderlich sein. So ist in einer bevorzugten Ausführung für die Solubilisierung des schwerlöslichen Wirkstoffs Budesonid ein Verhältnis von etwa 50 : 1 bis 100 : 1 auszuwählen. Deutlich niedrigere Tensid-Wirkstoff-Verhältnisse können jedoch in der Regel ausreichen, wenn keine kolloidale Solubilisierung des Wirkstoffs erwünscht oder erforderlich ist und die Tensidmischung vor allem zur Maskierung unerwünschter organoleptischer oder physiologischer Eigenschaften des Wirkstoffs oder zur Verbesserung der Spreitung des Aerosol im Respirationstrakt dient.

Bei der Auswahl der Tenside, des Tensidgehalts und des Verhältnisses desselben zum Wirkstoffgehalt müssen natürlich die Auswirkungen auf die physikochemischen Eigenschaften der Zubereitung bedacht werden, die für die Verneblung zu einem inhalativ verabreichbaren Aerosol wichtig sind. Hierzu zählen vor allem die Oberflächenspannung und die dynamische Viskosität.

Die Oberflächenspannung sollte vor allem für die pulmonale Applikation so eingestellt werden, dass sie bei etwa 25 bis 80 mN/m liegt, vorzugsweise bei etwa 30 bis 75 mN/m. Dabei ist zu

beachten, dass im untersten Bereich dieses Intervalls eine besonders gute Spreitung der Zubereitung im Respirationstrakt zu erwarten ist, dass jedoch die Qualität des Aerosols und die Effizienz der Verneblung leiden können. Andererseits lässt es sich bei dem Tensideinsatz, der für die kolloidale Solubilisierung eines schwerlöslichen Wirkstoffs notwendig ist, kaum

5 vermeiden, dass die Oberflächenspannung recht weit unter die von Wasser oder physiologischer Pufferlösung herabgesetzt wird. So ist jeweils ein Kompromiss zu finden, der je nach Wirkstoff und Anwendungszweck anzupassen ist. Speziell für die Solubilisierung von schwerlöslichen Wirkstoffen ist insbesondere eine Oberflächenspannung im Bereich von etwa 30 bis 50 mN/m bevorzugt.

10 Die dynamische Viskosität hat ebenfalls einen deutlichen Einfluss auf die Teilchengrößenverteilung des bei der Verneblung entstehenden Aerosols und auf die Verneblungseffizienz. Sie sollte im Bereich von etwa 1 bis etwa 3 mPas eingestellt werden. Besonders bevorzugt ist eine dynamische Viskosität im Bereich von etwa 1,0 bis etwa 2,5 mPas.

15 Wie weiter oben erwähnt, sind erfindungsgemäße wässrige Zubereitungen für die Applikation als Aerosol anzuwenden, das *in situ* – d. h. unmittelbar bei der Anwendung – durch ein geeignetes Gerät erzeugt wird. Gängige Typen von Verneблern, mit denen solche Zubereitungen aerosolisiert werden können, wurden bereits eingangs vorgestellt. Seit längerem werden Düsenvernebler in der Therapie eingesetzt, seit einiger Zeit auch Ultraschallvernebler.

20 In der letzten Zeit wurden leistungsfähige Vernebler entwickelt, die nach ihrem piezoelektrischen, elektrohydrodynamischen und/oder auf einer vibrierenden Membran bzw. mit Poren beruhenden Funktionsprinzip (z. B. eFlow™, eFlow Baby™, AeroNeb™, AeroDose™ oder AERx™) benannt sind. Die unterschiedlichen Mechanismen der Aerosolerzeugung führen zu Unterschieden in der Verneblungsqualität für bestimmte Zubereitungen.

25 Die Zubereitungen der vorliegenden Erfindung sind insbesondere auf die Erfordernisse der Verneblung durch die mit vibrierenden, porösen Membranen arbeitenden Vernebler (Schwingmembranvernebler) abgestellt. Ein besonders bevorzugter Vernebler, für dessen Verwendung die Zubereitung bestimmt sein soll, ist der eFlow™ der Pari GmbH. Dieser Vernebler sowie die Geräte ähnlichen Typs sind für eine moderne Aerosoltherapie besonders geeignet: sie sind klein und vernebeln relativ große Flüssigkeitsvolumina innerhalb kurzer Zeit zu in der Regel qualitativ besonders hochwertigen Aerosolen. Natürlich besitzen auch diese Vernebler Einschränkungen oder Anwendungsprobleme, z. B. dann, wenn es um die Verneblung von Suspensionen von schwerlöslichen Wirkstoffen geht. Dadurch, dass es bei der Aerosolerzeugung zu einer Extrusion der Inhalationsflüssigkeit durch die Poren einer

vibrierenden Membran kommt, sind größere Feststoffpartikel von einer Aerosolisierung entweder ganz ausgeschlossen (wenn ihr Durchmesser mindestens etwa so groß ist wie der Parendurchmesser) oder führen – bei Teilchengrößen im unteren Mikrometerbereich – zumindest zu einem mehr oder weniger ausgeprägten Siebeffekt. Dieser führt zu einem 5 erniedrigten Wirkstoffgehalt im tatsächlich vom Vernebler abgegebenen und für die Inhalation verfügbaren Aerosol. Für die Verabreichung von schwerlöslichen Wirkstoffen mit derartigen Verneblern ist die vorliegende Erfindung besonders vorteilhaft: So können diese Wirkstoffe statt als Mikrosuspension nun als kolloidale Lösung formuliert und inhaliert werden, was den Siebeffekt durch die Poren der Membran praktisch beseitigt oder zumindest deutlich herabsetzt.

10 In einer anderen Ausführung der Erfindung ist die Zubereitung zur Behandlung der Mund- oder Nasenschleimhaut z. B. bei allergischer Rhinitis, vasomotorischer Rhinitis, Nasenpolypen, oder bei entzündlichen Erkrankungen der Mundschleimhaut bestimmt. Für diesen Anwendungsfall können grundsätzlich auch sehr einfache Vorrichtungen zur Erzeugung des Aerosols verwendet werden, z. B. mechanische Zerstäuber, wie sie häufig für Mund- oder Nasensprays eingesetzt 15 werden. Alternativ können hierzu auch Düsen-, Ultraschall- oder piezoelektrische Schwingmembranvernebler verwendet werden, die ggf. im Falle der nasalen Applikation entsprechend zu adaptieren sind.

In einer weiteren Ausführung ist die Zubereitung zur Behandlung der Schleimhaut der Neben-, Kiefern- oder Stirnhöhle bestimmt. Diese Schleimhäute sind grundsätzlich der Aerosoltherapie 20 zugänglich. Die effiziente Applikation eines Aerosols ist jedoch aufgrund der geringen Ventilation dieser Hohlräume schwierig und mit den gewöhnlichen Verneblern kaum durchführbar. Die einfache nasale Inhalation einer aerosolisierten Wirkstoffzubereitung führt diese zwar in die Nähe der Nebenhöhlen, jedoch passiert der Aerosolstrom ganz überwiegend die Öffnungen (Ostien) zu den Nebenhöhlen, ohne dass ein wesentlicher Anteil des Aerosols in 25 die Nebenhöhlen eintritt. Andererseits sind gerade die Stirn- und Nasennebenhöhlen sehr häufig der Ort von entzündlichen Prozessen, die mit Budesonid behandelt werden können.

Seit kurzem stehen jedoch speziell adaptierte Düsenvernebler zur Verfügung, mit denen die Nebenhöhlen wesentlich besser als bisher erreicht werden können. Diese Vernebler besitzen einerseits ein Nasenstück zur Lenkung des Aerosolstroms in die Nase. Falls nur ein Nasenloch 30 zur Inhalation des Aerosols verwendet wird, muss das andere durch eine geeignete Vorrichtung verschlossen werden. Ferner sind diese Vernebler dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Aerosol mit pulsierendem Druck ausstoßen lassen. Die pulsierenden Druckwellen sorgen für eine intensivierte Ventilation der Nebenhöhlen, so dass ein gleichzeitig inhaliertes Aerosol sich besser in diese Hohlräume verteilen kann. Beispiele für entsprechende Verneblervorrichtungen

werden in DE 102 39 321 B3 offenbart. In einer der bevorzugten Ausführungen wird die Zubereitung der Erfindung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Applikation mit Hilfe einer der dort beschriebenen Vorrichtungen zur Behandlung von Infektionen des oberen Respirationstrakts verwendet, insbesondere mit einem Gerät vom Typ PARI Sinus.

5 Im Sinne eines verträglichen Aerosols sollte die Zubereitung auf eine möglichst physiologische Tonizität bzw. Osmolalität eingestellt werden. Wünschenswert ist also eine Osmolalität, die nicht allzu stark von der von physiologischen Flüssigkeiten, d. h. von etwa 290 mOsmol/kg abweicht. Doch auch hier müssen im Einzelfall wieder Kompromissen zwischen den physikochemischen bzw. pharmazeutischen Erfordernissen einerseits und den physiologischen
10 Erfordernissen andererseits eingegangen werden. Im allgemeinen ist eine Osmolalität im Bereich von etwa 200 bis 550 mOsmol/kg und insbesondere im Bereich von etwa 230 bis etwa 350 mOsmol/kg für die erfindungsgemäßen Zubereitungen zu bevorzugen.

Wenn die geforderte oder gewünschte Osmolalität durch den in der Zubereitung enthaltenen Wirkstoff und die Tenside unterschritten wird, kann sie durch den Zusatz eines oder mehrerer

15 geeigneter, osmotisch aktiver Hilfsstoffe auf den gewünschten Wert eingestellt werden. Solche Hilfsstoffe sind vor allem unbedenkliche Mineralsalze, die weitgehend neutral reagieren (es sei, denn, solche Hilfsstoffe sollen gleichzeitig den pH einstellen oder puffern) wie z. B. Natrium-, Calcium- oder Magnesiumchloride, -sulfate oder -phosphate. Einer der besonders bevorzugten Hilfsstoffe ist Natriumchlorid. Weitere bevorzugte Hilfsstoffe für diesen Zweck sind Magnesium-
20 und Calciumsulfat und -chlorid. Es ist von diesen Calcium- und Magnesiumsalzen bekannt, dass sie bei der Inhalation von Wirkstofflösungen einen positiven bzw. unterstützenden Einfluss haben können, möglicherweise weil sie selbst den lokalen Irritationen durch die Applikation entgegenwirken und einen bronchodilatatorischen Effekt ausüben, der zur Zeit in der klinischen Literatur postuliert wird (z. B. R. Hughes et al., Lancet. 2003; 361 (9375): 2114-7). Gerade
25 Magnesiumsulfat besitzt eine ausgezeichnete pulmonale Verträglichkeit.

Alternativ zu den neutralen Mineralsalzen können als Isotonisierungsmittel auch physiologisch unbedenkliche organische Hilfsstoffe eingesetzt werden. Besonders geeignet sind wasserlösliche Substanzen mit relativ geringer Molmasse, z. B. mit einer Molmasse von unter 300, oder besser noch unter 200, und mit einer entsprechend hohen osmotischen Aktivität.

30 Beispiele für derartige Hilfsstoffe sind Zucker und Zuckeralkohole, insbesondere Trehalose, Mannitol, Sorbitol und Isomalt.

Im Sinne eines verträglichen Aerosols sollte die erfindungsgemäße Zubereitung auf einen euhydratischen pH-Wert eingestellt werden. Dabei beinhaltet der Begriff euhydratisch bereits, dass

wiederum zwischen pharmazeutischen und physiologischen Erfordernissen eine Spannung existieren kann, so dass ein Kompromiss gefunden werden muss, der z. B. gerade noch eine im wirtschaftlichen Sinn ausreichende Stabilität der Zubereitung während der Lagerung gewährleistet, andererseits weitgehend verträglich ist. Vorzugsweise liegt der pH-Wert im leicht sauren bis neutralen Bereich, also zwischen pH-Werten von etwa pH 4 bis pH 8. Es ist nämlich zu beachten, dass Abweichungen zum schwach sauren Milieu eher toleriert werden können als Verschiebungen des pH-Wertes in den alkalischen Bereich hinein. Besonders bevorzugt ist ein pH im Bereich von etwa 4,5 bis etwa 7,5.

Zur Einstellung und ggf. Pufferung des pH-Wertes kommen wiederum physiologisch weitgehend unbedenkliche Säuren, Basen und Salze in Frage. Geeignete Hilfsstoffe zur Absenkung des pH-Werts oder als saure Komponenten eines Puffersystems sind starke Mineralsäuren, insbesondere Schwefelsäure und Salzsäure. Des Weiteren kommen auch mittelstarke anorganische oder organische Säuren sowie saure Salze in Frage, z. B. Phosphorsäure, Citronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Methionin, saure Hydrogenphosphate mit Natrium oder Kalium, Milchsäure, Glucuronsäure, usw. Am meisten bevorzugt sind jedoch Schwefelsäure und Salzsäure. Zur Anhebung des pH-Wertes bzw. als basische Komponenten eines Puffersystems geeignet sind vor allem mineralische Basen wie Natriumhydroxid oder andere Alkali- und Erdalkalihydroxide und -oxide wie insbesondere Magnesiumhydroxid und Calciumhydroxid, Ammoniumhydroxid und basische Ammoniumsalze, wie Ammoniumacetat, sowie basische Aminosäuren, wie Lysin, Carbonate wie Natrium- oder Magnesiumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Citrate wie Natriumcitrat usw.

In einer bevorzugten Ausführung enthält die Zubereitung gemäß der Erfindung ein Puffersystem aus zwei Komponenten, und eines der besonders bevorzugten Puffersysteme enthält Citronensäure und Natriumcitrat.

Nicht primär aus physiologischen, sondern aus pharmazeutischen Erwägungen kann die chemische Stabilisierung der Zubereitung durch weitere Zusatzstoffe angezeigt sein. Dies hängt vor allem von der Art des enthaltenen Wirkstoffs ab. Zu den häufigsten Abbaureaktionen von chemisch definierten Wirkstoffen in wässrigen Zubereitungen zählen vor allem Hydrolysereaktionen, die in erster Linie über eine optimale pH-Einstellung begrenzt werden, sowie Oxidationsreaktionen. Beispiele für Wirkstoffe, die oxidativ angreifbar sind, sind solche, die olefinische-, Aldehyd-, primäre oder sekundäre Hydroxyl-, Ether-, Thioether-, Endiol-, Keto- oder Aminogruppen aufweisen. Bei solchen oxidationsempfindlichen Wirkstoffen kann daher der Zusatz eines Antioxidanz oder eines mit einem Antioxidanz synergistischen Hilfsstoffs empfehlenswert oder notwendig sein.

Antioxidantien sind natürliche oder synthetische Substanzen, welche die Oxidation der Wirkstoffe verhindern oder unterbrechen können. Es handelt sich in erster Linie um Hilfsstoffe, die selber oxidierbar sind bzw. als Reduktionsmittel auftreten wie beispielsweise Tocopherolacetat, reduziertes Glutathion, Katalase Peroxidbismutase. Synergistische 5 Substanzen sind z. B. solche, die zwar nicht direkt als Reaktionspartner in Oxidationsprozessen auftreten, die jedoch durch einen indirekten Mechanismus wie etwa die Komplexierung von Metallionen, die bei der Oxidation katalytisch wirken, einer Oxidation entgegenwirken, wie dies beispielsweise bei EDTA-Derivaten (EDTA: Ethylenediaminetetraacetic acid) der Fall ist. Weitere geeignete Antioxidantien sind Ascorbinsäure, Natriumascorbat und sonstige Salze und 10 Ester der Ascorbinsäure (z. B. Ascorbylpalmitat), Fumarsäure und ihre Salze, Apfelsäure und ihre Salze, Butylhydroxyanisol, Propylgallat, sowie Sulfite wie Natriummetabisulfit. Neben EDTA und ihren Salzen wirken auch ggf. Citronensäure und Citrate, Apfelsäure und ihre Salze und Maltol (3-Hydroxy-2-methyl-4H-pyran-4-on) als Chelatbildner.

In einer der bevorzugten Ausführungen enthält die Zubereitung mindestens ein Antioxidanz. In 15 einer weiteren Ausführung enthält sie sowohl ein Antioxidanz als auch einen Chelatbildner. Besonders bevorzugt ist die Kombination von einem Vitamin E-Derivat, insbesondere Vitamin E-Acetat, mit einem EDTA-Derivat, insbesondere Natriumedetat. Diese Kombination hat sich bei bestimmten Wirkstoffen als besonders vorteilhaft zur Erlangung einer hohen chemischen Stabilität und Haltbarkeit der Zubereitung erwiesen. Vor allem in Kombination mit dem Wirkstoff 20 Budesonid ist diese Hilfsstoffkombination bevorzugt.

Wie bereits erwähnt, besitzt die erfindungsgemäße Kombination eines nichtionischen Tensids und eines Phospholipids eine ausgeprägt hohe Fähigkeit, schwerlösliche Wirkstoffe kolloidal zu solubilisieren. Es ist anzunehmen, dass sich dabei Mizellen oder Mischmizellen mit lipophilem Kern und hydrophiler äußerer Region bilden. Ein besonderer Vorteil von kolloidalen Lösungen 25 wie diesen ist, dass sie als Zubereitungen für die Inhalation besser (d. h. ohne hohe Wirkstoffverluste im Vernebler) aerosolisiert werden können und dass Aerosole mit feinerer Tröpfchengröße erzeugbar sind als dies z. B. im Falle der Mikrosuspensionen der Fall ist.

Ein Aerosol mit geringer mittlerer Teilchengröße bzw. mit einem hohen Anteil an Tröpfchen im unteren Mikrometerbereich ist besonders wichtig, wenn eine Inhalation in die tieferen Regionen 30 des Respirationstrakts, d. h. in die feinen Verästelungen der Bronchiolen oder gar in die Alveolen gelangen soll. Es ist auch dann besonders wichtig und vorteilhaft, wenn es sich bei den Patienten um Kinder handelt, bei denen die entsprechenden anatomischen Strukturen deutlich kleiner ausgebildet sind als bei Erwachsenen. In einer der bevorzugten Ausführungen ist die Zubereitung daher zur Anwendung an Kindern bestimmt, womit Säuglinge, Kleinkinder,

Kinder und Jugendliche gemeint sind. Insbesondere ist die Bestimmung zur Anwendung an Säuglingen und Kleinkindern bevorzugt.

Ein weiterer Vorteil der mizellaren und mischmizellaren Lösungen ist, dass sie durch Membranfilter mit einer Porengröße von 0,22 µm filtriert werden können, um evtl. vorhandene 5 Keime zu entfernen (Sterilfiltration). Dieses Verfahren der Sterilisation ist immer dann besonders wichtig, wenn eine Hitze- oder Strahlensterilisation aus chemischen oder physikochemischen Erwägungen nicht möglich oder nicht günstig erscheint.

Der durch die erfindungsgemäße Tensidkombination erzielbare Vorteil von kolloidalen Lösungen gegenüber Mikrosuspensionen wie z. B. Pulmicort® Suspension zur Inhalation ist 10 also offensichtlich. Dementsprechend ist der Wirkstoff in einer besonders bevorzugten Ausführung ein in Wasser schwerlöslicher Wirkstoff. Unter in Wasser schwerlöslichen Wirkstoffen sind solche Substanzen zu verstehen, die in wässrigen Medien bei Raumtemperatur und weitgehend neutralem pH-Wert, z. B. bei pH 4 bis pH 10, insbesondere aber bei pH 5 bis 8 schwerlöslich sind. Schwerlöslich heißt in diesem Zusammenhang, dass die 15 Löslichkeit eines Wirkstoffs so gering ist, dass mindestens 30 Teile Wasser zur Lösung eines Teils Wirkstoff notwendig sind. Dies entspricht Substanzen, die den häufig verwendeten Begriffen "sparingly soluble", "slightly soluble", "very slightly soluble", "practically insoluble" und "insoluble" zuzurechnen sind. Unter schwerlöslichen Wirkstoffen sind auch schwerlösliche aktive Derivate oder Salze von Wirkstoffen zu verstehen, von denen durchaus besser lösliche 20 Salze oder Derivate existieren. Besonders vorteilhaft ist die Erfindung zur Formulierung von Wirkstoffen, die eine Sättigungslöslichkeit in Wasser bei Raumtemperatur von nicht mehr als etwa 0,1 Gew.-% aufweisen. Des Weiteren sind Wirkstoffe der Kategorien "very slightly soluble", "practically insoluble" und "insoluble" besonders bevorzugt.

In einer weiteren bevorzugten Ausführung handelt es sich um einen schwerlöslichen Wirkstoff, 25 der aus der Gruppe der Corticoide, Betamimetika, Anticholinergika, Anästetika, Immunmodulatoren und Antiinfektiva einschließlich der Antibiotika, Virustatika und Antimykotika ausgewählt ist. Ein besonders bevorzugter schwerlöslicher Wirkstoff ist Budesonid.

Der Gehalt des schwerlöslichen Wirkstoffs liegt in der Regel bei nicht mehr als etwa 2 Gew.-%, vorzugsweise im Bereich von etwa 0,01 bis 1,0 Gew.-%. Im Falle des Budesonid ist eine 30 kolloidale Lösung mit einem Wirkstoffgehalt von etwa 0,15 bis 0,35 mg/ml besonders bevorzugt, und ganz besonders mit einem Gehalt von etwa 0,2 mg/ml. In dieser Ausführung wird eine physiologisch gut verträgliche Zubereitung bereitgestellt, die im Gegensatz zu den bisher bekannten Budesonid-Zubereitungen für die Inhalation mit modernen Verneblern, auch mit

solchen, die mit einer porösen, vibrierenden Membran arbeiten, schnell, effizient und ohne größere Wirkstoffverluste vernebelt werden können, und zwar zu feinen, qualitativ hochwertigen Aerosolen, die auch für die pädiatrische Anwendung geeignet sind.

Über die beschriebenen Vorteile für die Formulierung von schwerlöslichen Wirkstoffen hinaus
5 bieten die erfindungsgemäßen Zubereitungen jedoch noch weitere Vorteile und Anwendungsmöglichkeiten. So haben die Erfinder durch Probandenversuche festgestellt, dass Zubereitungen mit einer Kombination aus einem nichtionischen Tensid und einem Phospholipid überraschenderweise in der Lage sind, den schlechten Geschmack von Wirkstoffen bei der Inhalation zu kaschieren. Ein ausgeprägt schlechter Geschmack ist bei der Inhalation von
10 Aerosolen außerordentlich unangenehm und störend, und er kann zur Non-Compliance und damit zum Therapieversagen führen. Der schlechte Geschmack wird vom Patienten über den Anteil des Aerosols wahrgenommen, der sich bei der Inhalation im Mund- und Rachenraum niederschlägt. Auch wenn sich durch eine Optimierung der Teilchengröße des Aerosols erreichen lässt, dass sich ein möglichst geringer Anteil der Zubereitung dort niederschlägt –
15 dieser geht ja auch für die Therapie verloren, es sei denn, die Schleimhaut des Mund-, Rachen- oder Nasenraums ist das zu therapierende Gewebe – ist es mit heutigen Mitteln kaum erreichbar, dass dieser Anteil so weit herabgesetzt wird, dass der schlechte Geschmack eines Wirkstoffs deswegen nicht mehr wahrgenommen wird. Insofern ist eine
Geschmackskaschierung, die durch die Hilfsstoffkombination in der Zubereitung vermittelt wird,
20 besonders vorteilhaft.

Dementsprechend enthält die erfindungsgemäße Zubereitung in einer weiteren, bevorzugten Ausführung einen schlecht schmeckenden Wirkstoff. Ein schlechter Geschmack kann unterschiedliche Ausprägungen besitzen, die hier allesamt eingeschlossen sind, z. B. sauer, scharf, metallisch, beißend, übel, verdorben, anästhesierend, usw. Der Wirkstoff mit schlechtem Geschmack kann – im Gegensatz zu anderen Ausführungsvarianten der Erfindung – eine beliebige Wasserlöslichkeit haben. Vorzugsweise gehört der Wirkstoff zur Gruppe der Corticoide, Betamimetika, Anticholinergika, Anästhetika und Antiinfektiva. Ein in diesem Zusammenhang bevorzugter Wirkstoff ist das Antibiotikum Tobramycin einschließlich seiner Salze und sonstigen Derivate.
25 Ein schlechter Wirkstoffgeschmack geht manchmal – jedoch nicht notwendigerweise – einher mit Schleimhautreizzungen, die durch die Substanz verursacht werden. Dabei treten unterschiedlichen Stufen auf, die im Falle der inhalativen Anwendung von einer leichten Reizung des Rachens und/oder der Atemwege bis hin zu Husten, Hustenanfällen, Bronchokonstriktionen und Bronchospasmen führen können. Die von den Erfindern

durchgeführten Inhalationsversuche mit derartigen Substanzen deuten überraschenderweise darauf hin, dass auch diese unerwünschten Wirkungen durch die erfindungsgemäße Ausführung der Zubereitung abgemildert bzw. kaschiert werden kann. In einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung enthält die Zubereitung dementsprechend einen die Schleimhaut
5 reizenden oder Husten oder Bronchokonstriktionen auslösenden Wirkstoff. Dieser Wirkstoff kann eine beliebige Wasserlöslichkeit aufweisen. Bevorzugt sind in diesem Zusammenhang wiederum solche Wirkstoffe, die aus der Gruppe der Corticoide, Betamimetika, Anticholinergika, Anästhetika und Antiinfektiva stammen.

Ein besonders bevorzugter Wirkstoff ist das Antibiotikum Tobramycin einschließlich seiner
10 Salze und Derivate. Von diesem Wirkstoff ist bekannt, dass er Husten und Bronchokonstriktionen auslösen kann, wenn er in Form der bisher bekannten Zubereitungen appliziert wird.

Weitere bevorzugte Wirkstoffe, die teilweise den bereits definierten Vorzugskriterien für die in der Zubereitung enthaltenen Wirkstoffe zuzuordnen sind, sind ausgewählt aus der Gruppe
15 bestehend aus Kortikosteroiden, Betasympathomimetika, Anticholinergika, Lokalanästhetika, Immunmodulatoren, Antiinfektiva, Angiotension Converting Enzym (ACE) Hemmer, Cytostatika, insbesondere Budesonid, Ciclesonid, Fluticasone, Mometason, Beclomethason, Flunisolide; Formoterol, Salmeterol, Levalbuterol; Thiotropium, Oxitropium, Ipratropium; Lidocain, Prilocain, Mepivacain, Bupivacain, Articain, Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Rapamycin, Azathioprin;
20 Ciprofloxacin, Moxifloxacin, Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Metronidazol, Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Clotrimazol, Bifonazol, Fluconazol, Amphotericin B, Natamycin, Nystatin, Amikacin, Aciclovir, Famciclovir, Valaciclovir, Didanosin, Saquinavir, Ritonavir, Lamivudin, Stavudin, Zidovudin, Ribavarin, Captopril, Lisinopril, Perindopril, Trandolapril, Cilazapril, Carmustin, Lomustine, Taxol, Etoposid, Cis-Platin; Acetylcystein, N-
25 Acetylcystein, reduziertes Glutathion, TNF-Alpha-Antikörper einschließlich der pharmazeutisch akzeptablen Derivate dieser Stoffe wie z. B. der Salze, Konjugate, Enantiomere, Racemate, Epimere, Diastereomere oder Komplexe eines dieser Wirkstoffe.

In einer weiteren Ausführung enthält die Zubereitung mindestens einen weiteren Wirkstoff. Dies kann beispielsweise in der Asthmatherapie vorteilhaft sein, wenn mehr als ein Wirkstoff aus
30 therapeutischen Gründen inhaliert werden muss und dem Patienten die Anwendung mit möglichst geringem Zeitaufwand ermöglicht werden soll. Wichtige Wirkstoffkombinationen sind in diesem Zusammenhang z. B. (a) ein Betamimetikum und ein Parasympatholytikum, (b) ein Betamimetikum und ein Corticoid, sowie (c) ein Parasympatholytikum und ein Corticoid. Weitere Kombinationen bieten sich mit Mastzellstabilisatoren wie Cromoglicinsäure oder Nedocromil

einschließlich ihrer therapeutisch einsetzbaren Salze an. Auch Kombinationen von Antibiotika und Bronchodilatoren sowie Mukolytikum können sinnvoll sein. Prinzipiell sinnvoll ist der Zusatz von physiologisch unbedenklichen und gut verträglichen Antioxidantien, wie z. B. Tocopherole, Katalase, Peroxidbismutase, da diese radikalischen Sauerstoff, der viele Entzündungsvorgänge verantwortlich ist, abfangen bzw. reduzieren können.

Neben therapeutischen Wirkstoffen können auch solche Wirkstoffe ausgewählt werden, die vor allem diagnostischen, prophylaktischen oder das Wohlbefinden steigernden Zwecken dienen sollen. Dementsprechend kann eine erfindungsgemäße Zubereitung für therapeutische, diagnostische und prophylaktische Anwendungen bestimmt sein. Besonders bevorzugt ist die Bestimmung zur therapeutischen Anwendung.

Unabhängig davon, ob eine therapeutische, diagnostische oder prophylaktische Wirkung beabsichtigt ist, kann der Wirkstoff in Form der erfindungsgemäßen Zubereitung verabreicht werden, um seine Wirkung lokal (z. B. in der Nase, im Rachen oder den Bronchien) an oder in der Nähe der Schleimhaut des Respirationstrakts zu entfalten, oder es kann eine systemische Wirkung nach Absorption in den Blutkreislauf erzielt sein. Eine eher lokale Wirkung wird bei der Therapie von Atemwegserkrankungen des oberen und unteren Respirationstrakts jedoch im Vordergrund stehen.

Besonders vorteilhaft ist die Verwendung der Zubereitung der Erfindung zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Prophylaxe oder Behandlung von bronchialen oder pulmonalen Erkrankungen oder Symptomen eingesetzt werden, z. B. von Asthma bronchiale oder von chronisch-obstruktiver Bronchitis. In diesem Fall ist die Zubereitung vorzugsweise zur Inhalation mit einem Düsen-, Ultraschall- oder piezoelektrischen Schwingmembranvernebler bestimmt, z. B. mit einem PARI eFlow™ oder - im Falle einer pädiatrischen Anwendung - einem eFlow Baby™.

Ebenso kann die Zubereitung der Erfindung zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden, die zur Prophylaxe oder Behandlung von Erkrankungen oder Symptomen der Schleimhaut der Stirn-, Kiefern- oder Nasennebenhöhlen eingesetzt werden sollen, z. B. von akuter und chronischer Sinusitis oder von Polypen. Für diese Verwendung ist es vorteilhaft, wenn die Applikation der Zubereitung mit Hilfe eines Düsenverneblers wie z. B. dem PARI Sinus geschieht, der für diese Anwendung speziell adaptiert ist. Derart geeignete Vernebler besitzen einerseits ein Nasenstück zur Lenkung des Aerosolstroms in die Nase. Falls nur ein Nasenloch zur Inhalation des Aerosols verwendet wird, muss das andere durch eine geeignete Vorrichtung verschlossen werden. Ferner sind diese Vernebler dadurch gekennzeichnet, dass

sie ein Aerosol mit pulsierendem Druck ausstömen lassen. Die pulsierenden Druckwellen sorgen für eine intensivierte Ventilation der Nebenhöhlen, so dass ein gleichzeitig inhaliertes Aerosol sich besser in diese Hohlräume verteilen kann. Beispiele für entsprechende Verneblervorrichtungen werden in DE 102 39 321 B3 offenbart.

- 5 Alternativ ist die Verwendung der Zubereitung der Erfindung zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Prophylaxe oder Behandlung von Erkrankungen oder Symptomen der Schleimhaut der Mund- und/oder Nasenhöhle bestimmt sind, z. B. von Stomatitis, Aphthen, allergische Rhinitis, vasomotorische Rhinitis, chronische Rhinitis, oder Polypen. In diesem Fall kann die Applikation durch eine Vorrichtung mit einem mechanischen Zerstäuber erfolgen, wie er in Nasen- oder
10 Mundsprays häufig verwendet wird, oder mit Hilfe eines ggf. adaptierten Düsen-, Ultraschall- oder Schwingmembranverneblers.

Die Herstellung der Zubereitung geschieht über eine Kombination von an sich bekannten Verfahrensschritten, die jeweils in Anbetracht der speziellen Erfordernisse des Wirkstoffs und der erwünschten Produkteigenschaften auszuwählen und ggf. anzupassen sind. Neben den
15 allgemeinen pharmazeutischen Anforderungen, die für alle pharmazeutischen Zubereitungen gelten, sind die speziellen Anforderungen an Zubereitungen für die Inhalation zu berücksichtigen. Die Zubereitungen müssen steril, also frei von vermehrungsfähigen Keinem sein, was durch eine sorgfältige Auswahl und Ausführung der Verfahrensschritte gewährleistet werden muss. Weitere Anforderungen können sich aus speziellen Anwendungsbestimmungen
20 ergeben. Wenn z. B. die Zubereitung für die Inhalation mit einem Vernebler vom Typ der mit porösen, vibrierenden Membranen arbeitenden Geräte bestimmt ist, muss durch das Herstellverfahren u. a. sichergestellt werden, dass die Größe der Wirkstoffpartikel – so vorhanden – tatsächlich unterhalb der Grenze liegen, ab der ein unerwünschter Siebeffekt auftritt.

25 Wenn es sich bei der Zubereitung um eine wässrige Lösung handelt, worunter im oben ausgeführten Sinne auch kolloidale, also z. B. mizellare oder mischmizellare Lösungen zu verstehen sind, und wenn aufgrund der physikalischen oder chemischen Thermolabilität der Zubereitung oder einzelner Komponenten davon keine Hitzesterilisation im Endbehältnis möglich ist, bietet sich die Sterilfiltration als Sterilisationsverfahren an. Auch wenn es sich bei
30 der Zubereitung um eine wässrige Suspension wie etwa eine Mikrosuspension handelt, kann eine Endsterilisation kritisch sein, da sie die Teilchengrößenverteilung der Suspensionspartikel erheblich verändern und dadurch wichtige Eigenschaften der Zubereitung beeinflussen kann.

Im Falle der Lösungen und kolloidalen Lösungen kann eines der bevorzugten Herstellverfahren die folgenden Verfahrensschritte beinhalten:

- (a) die Bereitstellung der vorgesehenen Inhaltsstoffe;
- (b) die Herstellung einer flüssigen, wässrigen Zubereitung aus den vorgesehenen Inhaltsstoffen;
- 5 (c) die Sterifiltration der in Schritt (a) hergestellten Zubereitung; und
- (d) Abfüllung der in Schritt (b) sterilfiltrierten Zubereitung in sterile Behältnisse unter aseptischen Bedingungen.

In einer Variante des Herstellverfahrens werden die Inhaltsstoffe im Verfahrensschritt (a) in sterilem Zustand bereitgestellt, um die Ausgangskeimbelastung der Zubereitung zu begrenzen. 10 Können nicht alle Ausgangsstoffe in steriles Zustand bereitgestellt werden, sollten wenigsten diejenigen vorsterilisiert werden, bei denen dies ohne Qualitätsbeeinträchtigung möglich ist.

Die Herstellung der wässrigen Zubereitung aus den vorgesehenen Inhaltsstoffen bzw. Ausgangsstoffen nach Schritt (b) kann in mehreren Teilschritten erfolgen. So kann z. B. 15 zunächst die Herstellung einer wässrigen Lösung (ggf. kolloidalen Lösung) des nichtionischen Tensids und des Phospholipids sowie evtl. weiterer Hilfsstoffe erfolgen. Zur Ausbildung einer homogenen kolloidalen Lösung kann es vorteilhaft sein, hierfür einen Verfahrensschritt mit relativ hohem Energieeintrag anzuwenden, z. B. einen Homogenisationsschritt unter erhöhtem Druck (Hochdruckhomogenisation), Ultrabeschallung oder Erwärmung auf etwa 45 °C, auf etwa 20 50-70 °C oder sogar auf noch höhere Temperaturen. Zur Senkung der Keimbelastung und zur Erhöhung der Wirksamkeit nachfolgender Keimreduktionsmaßnahmen sollte ggf. mit sterilisierten oder keimarmen Ausgangsstoffen und möglichst unter aseptischen Bedingungen gearbeitet werden. Weiterhin könnte es angezeigt sein, diese in einem ersten Teilschritt des Verfahrensschritts (b) hergestellte kolloidale Hilfsstofflösung einem Hitzesterilisationsverfahren 25 zu unterwerfen.

In einem weiteren Teilschritt wäre dann der Wirkstoff in der so hergestellten kolloidalen Lösung aufzulösen, möglichst wiederum unter aseptischen Bedingungen. Dies geschieht vorzugsweise ohne jede Anwendung von Zerkleinerungsverfahren, bei denen feste Wirkstoffpartikel mechanisch zerteilt werden. Vielmehr ist bevorzugt, dass ein Energieeintrag auf dieser 30 Verfahrensstufe – sofern erforderlich – durch Wärmezufuhr oder ggf. durch Ultrabeschallung erfolgt. In vielen Fällen jedoch gelingt die Einarbeitung von Wirkstoffen allein durch Röhren,

sogar die kolloidale Verteilung von schwerlöslichen Wirkstoffen in Mizellen oder Mischmizellen hinein.

In einem mittelbar oder unmittelbar folgenden Verfahrensschritt wird die zuvor hergestellte, wirkstoffhaltige Lösung oder kolloidale Lösung sterilfiltriert, d. h. durch einen Filter – z. B. einen

6 Membranfilter – mit einer Porengröße von etwa 0,22 µm filtriert, ggf. unter Anwendung von Druck, um die in der Lösung enthaltenen Keime und Partikel zu entfernen. Geeignete Sterilfiltrationsverfahren sind in verschiedenen Varianten mitsamt der dafür verwendbaren Geräte dem Fachmann prinzipiell bekannt.

In einem weiteren, mittelbar oder unmittelbar folgenden Verfahrensschritt wird die zuvor

10 sterilfiltrierte Lösung oder kolloidale Lösung unter aseptischen Bedingungen in die Primärverpackung, d. h. in die Endbehältnisse abgefüllt, welche dann dicht verschlossen werden. Auch für diesen Verfahrensschritt sind die geeigneten Ausführungsvarianten und Geräte an sich bekannt.

Bei den Primärverpackungen kann es sich um Glasbehältnisse (z. B. Vials) mit

15 Verschlussvorrichtungen aus Elastomeren sowie Metall-Sicherungskappen handeln, alternativ um Kunststoffvials oder blisterartige Primärverpackungssysteme. Eine einzelne Primärverpackung kann jeweils eine Einzeldosis oder auch das Mehrfache davon enthalten. In allen Fällen jedoch, in denen eine Hitzesterilisation der Zubereitung möglich ist und nicht zu einem nennenswerten Qualitätsverlust führt, ist ein Verfahren vorzuziehen, das statt der 20 Sterilfiltration die Endsterilisation der Zubereitung durch ein arzneibuchkonformes Hitzesterilisationsverfahren nach ihrer Abfüllung in die Primärpackmittel beinhaltet.

Geeignete Primärverpackungen aus Kunststoff sind z. B. Polypropylen- oder Polyethylen-Vials (PP-/PE-Vials) und Cycloolefin-Copolymer-Blister (COC-Blister). Versiegelte

Kunststoffbehältnisse wie PP- oder PE-Vials lassen sich beispielsweise vorteilhaft mit dem 25 Blow-Fill-Seal-Verfahren in einem integrierten Prozess formen, befüllen und versiegeln. Die so hergestellten Behältnisse sind insbesondere für flüssige Füllgüter mit einem Volumen ab etwa 0,2 ml geeignet. Besonders patientenfreundlich können sie mit einem Verschluss geformt werden, der durch Drehen oder Abknicken entfernt ist. Die dabei entstehende Öffnung, durch die der flüssige Inhalt entnehmbar ist, kann so ausgestaltet sein, dass sie auf einen Luer- 30 Anschluss oder Luer-Lock-Anschluss passt. So kann die Öffnung rund gestaltet sein und einen Durchmesser besitzen, der weitgehend dem Außendurchmesser eines männlichen Luer-Anschlusses entspricht. Auf diese Weise könnte eine gewöhnliche Spritze mit Luer-Anschluss mit dem Behältnis schlüssig verbunden werden, beispielsweise um den Inhalt des Behältnisses

aufzunehmen und in einen Vernebler zu transferieren, oder um den Inhalt des Behältnisses mit dem Inhalt der Spritze zu mischen und anschließend in einen Vernebler zu geben. Als weitere Alternative kann vorgesehen sein, dass das Kunststoffbehältnis so beschaffen ist, dass es nach Entfernung des Verschlusselements mit einem für die Zufuhr von Flüssigkeit vorgesehenen Anschlussstück eines entsprechend adaptierten Verneblers weitgehend schlüssig verbindbar ist, wodurch eine direkte Einfüllung der Zubereitung in das Reservoir des Inhalators ermöglicht ist.

Kunststoffbehältnisse dieser Art sind weiterhin deshalb vorteilhaft, weil sie leicht mit Prägungen versehen werden können. Hierdurch kann einerseits auf Papieretiketten verzichtet werden, was wünschenswert ist, um die Migration von Bestandteilen des Klebers, des Papiers oder der Druckfarbe durch die Behältniswand in die Zubereitung zu vermeiden. Andererseits können wichtige Information durch eine solche Prägung auch sehbehinderten Patienten zugänglich gemacht werden. Die Prägung kann verschiedene Informationen enthalten, z. B. eine Chargenbezeichnung, ein Haltbarkeitsdatum, eine Produktbezeichnung, Hinweise für die Anwendung, oder auch eine oder mehrere Volumen- oder Dosismarken. Insbesondere für pädiatrische Patienten, bei denen oftmals eine flexible Dosierung nach Alter oder Körpergröße wünschenswert ist, kann eine Mehrzahl von Volumenmarken zur erleichterten Entnahme der gewünschten Dosis ohne weitere Hilfsmittel dienen, wodurch das Risiko von Dosierungsfehlern herabgesetzt werden kann.

Zur Erhöhung der Lagerungsstabilität kann es vorteilhaft sein, die voranstehend beschriebenen erfindungsgemäßen Zubereitungen einer Gefriertrocknung zu unterwerfen um sie im festen Zustand zu lagern. Die zur Vernebelung erforderliche flüssige Form kann daraus kurz vor der Anwendung durch Vermischen mit sterilem Wasser wieder hergestellt werden. Erfindungsgemäß wird deshalb auch eine feste Zusammensetzung bereitgestellt, die durch Gefriertrocknen der voranstehend beschriebenen erfindungsgemäßen Zubereitungen erhältlich ist. Die Methoden der Gefriertrocknung sind dem Fachmann als solche bekannt.

Beispiele

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele dienen der Verdeutlichung der Erfindung; sie sind jedoch nicht als ausschließliche Ausgestaltungsvarianten zu verstehen.

Beispiel 1: Solubilisierung von Budesonid mit Tyloxapol und DMPC

Es wurden gepufferte, wässrige Lösungen von Tyloxapol, DMPC, und Tyloxapol im Gemisch mit DMPC hergestellt. In diesen wurde die Sättigungslöslichkeit von Budesonid gemessen, indem ein Überschuss von Budesonid zugegeben und der jeweilige Ansatz mit Wärme und
 5 Ultraschall behandelt und anschließend zur Equilibrierung ruhen gelassen wurde. Die equilibrierten Ansätze wurden durch einen Membranfilter mit einer Porenweite von 0,22 µm filtriert und der Budesonidgehalt im Filtrat bestimmt. In Tab. 1 sind ausgewählte Ergebnisse aus diesen Versuchen wiedergegeben. Die Sättigungskonzentration von Budesonid in DMPC-Lösung konnte im übrigen auch durch eine weitere Erhöhung des DMPC-Gehalts nicht
 10 gesteigert werden.

Tabelle 1

Tyloxapol [Gew.-%]	DMPC [Gew.-%]	Budesonid [µg/ml]
0	1	20
1,5	0	204
1	0,5	268

Beispiel 2: Herstellung einer sterilen, kolloidalen Lösung von Budesonid

Budesonid ist ein Beispiel für einen in Wasser schwerlöslichen Wirkstoff, der durch die erfindungsgemäße Kombination von Tensiden vorteilhaft als kolloidale wässrige Lösung
 15 formuliert werden kann.

Die in Tabelle 2 bezeichneten Ausgangsstoffe wurden in den angegebenen Mengen bereitgestellt. In dem Wasser für Injektionszwecke wurden die angegebenen Ausgangsstoffe außer Budesonid zunächst durch Rühren mit einem Magnetrührer gelöst bzw. dispergiert.
 Anschließend wurde der Ansatz mit einem Hochdruckhomogenisator über 10 min bei 1500 bar
 20 homogenisiert. Dadurch wurde eine opaleszierende, kolloidale Lösung mit einem pH von ca. 4,5 erhalten.

In diese Lösung wurden zuvor bereitgestellte 200 mg Budesonid gegeben. Dieser Ansatz wurde auf etwa 60-70 °C erwärmt und dabei über etwa 30 min ultrabeschallt. Anschließend wurde der Ansatz unter Rühren mit einem Magnetrührer auf Raumtemperatur abgekühlt. Verdunstetes
 25 Wasser wurde durch eine entsprechende Menge an Wasser für Injektionszwecke ersetzt. Auf diese Weise wurde eine opaleszierende, kolloidale Lösung erhalten. Diese wurde anschließend

unter einer Laminar-Flow-Box mit sterilen Geräten manuell durch einen Membranfilter mit der Porengröße von 0,22 µm sterilfiltriert und in bereitgestellte, sterile Vials aus Glas gefüllt. Die Vials wurden keimdicht verschlossen, bei verschiedenen Temperaturbedingungen eingelagert und nach verschiedenen Zeitintervallen bezüglich Zersetzungprodukte und physikalischer

5 Parameter überprüft.

Tabelle 2

Ausgangsstoff	Menge
Budesonid	0,2 g
Tyloxapol	10,0 g
DMPC	5,0 g
Natriumchlorid	8,4 g
Citronensäure	
Natriumcitrat	pH = 4,4 ± 0,25
Wasser für Injektionszwecke	ad 1000 ml

Die Charakterisierung der abgefüllten Zubereitung ergab einen Budesonidgehalt von 202,34 µg/ml, eine Oberflächenspannung von 38,8 mN/m, eine dynamische Viskosität von 1,07 mPas, eine Osmolalität von 0,282 Osmol/kg und einen pH-Wert von 4,25 bei 21,8 °C. Die durch

10 Photonenkorrelationsspektroskopie bei einem Winkel von 90° gemessene mittlere Größe der kolloidalen Teilchen betrug 13,1 nm (ausgedrückt als z-Average) und weist auf Mizellare Strukturen hin.

Die Vorteile einer solchen kolloidalen Lösung des Wirkstoffs Budesonid werden besonders deutlich, wenn man sie mit dem handelsüblichen Produkt Pulmicort® Suspension vergleicht, die

15 eine mittlere Partikelgröße von etwa 4 µm aufweist. Die kolloidale Lösung zeigt im Gegensatz zur Suspension lösungstypisches Verhalten und lässt sich weitaus besser vernebeln. Die Vorteile und Vorteile der erfindungsgemäßen kolloidalen Budesonidlösung werden besonders bei der Therapie des Asthma und der chronischen obstruktiven Bronchitis bei Kindern und Säuglingen augenfällig.

20 Abbildung 1 zeigt für die kolloidale Budesonidlösung (hier als "BUDeFlow™" bezeichnet) in vitro unter Verwendung einer Atemwegsnachbildung eines 9 Monate alten Babys (Sophia Anatomical Infant Nose Throat = SAINT-Model) eine deutlich verbesserte Lungendeposition

und geringere unerwünschte nasale bzw. oropharyngeale Deposition als die Pulmcort® Suspension ("Pulmicort"), wie aus dem prozentualen Verhältnis der Lungendosis zur "Cast Deposition" ersichtlich ist. Bei diesen Untersuchungen wurden zwei unterschiedliche Vernebler verwendet, nämlich der Düsenvernebler PARI LC PLUS® und der piezoelektrische Vernebler PARI eFlow™ baby. In der Legende sind ferner die für die Verneblung eingesetzten Wirkstoffdosen angegeben. Prozentuale Depositionsangaben finden sich in Tabelle 3. In-Vivo Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Budesonid bestätigten die bessere Deposition der erfindungsgemäßen kolloidalen Budesonidlösung im Vergleich zur Suspension.

Tabelle 3

	PARI LC PLUS® / PARI BOY® N			
	Lungendosis	Oroph. Deposition	Exhalierter Anteil	Rückstand
Pulmicort® (500µg/2ml) (100µg/0,5ml)	2.0%	6.8%	26.1%	65.2%
	5.6%	9.0%	31.2%	54.2%
eFlow™ Baby				
	Lungendosis	Oroph. Deposition	Exhalierter Anteil	Rückstand
Pulmicort® (500µg/2ml)	12.0%	13.3%	31.2%	43.5%
BUDeFlow™ (100µg/0,5ml)	28.9%	20.2%	35.4%	15.6%

10 Die erhaltene kolloidale Lösung kann auch in Form eines konservierungsmittelfreien Nasensprays oder mit anderen Applikationsgeräten wie beispielsweise einem mit einem pulsierenden Kompressor arbeitender Düsenvernebler, wie z. B. der PARI SINUS™, eingesetzt werden und therapeutisch auch zur nasalen Behandlung von Nasenneben- und/oder Stirnhöhlentzündungen oder allergischer Rhinitiden verwendet werden.

15 Beispiel 3: Herstellung einer Budesonid Formulierung zur nasalen Anwendung

3,75 g Tyloxapol wurden in einem 1000 ml Becherglas eingewogen. Hierzu wurden 486,0 g Wasser für Injektionszwecke gegeben und bis zur vollständigen Auflösung des Tyloxapols bei Raumtemperatur (20°C gerührt) gerührt. Zu der entstandenen Lösung wurden 4,23 g Natriumchlorid, 0,2 g Citronensäure sowie 0,25 g Natriumcitrat gegeben. Nach Auflösung aller
5 Komponenten wurde der pH Wert der Lösung mittels Zugabe von Natriumcitrat auf 4,3 eingestellt. 7,5 g Lipoid PC 14:14 (Dimyristoylphosphatidylcholin) wurden zu der Lösung gegeben und mittels Ultra-Turrax bei 11000 U/min homogenisiert (5 Minuten). Die Formulierung wurde anschließend mittels Hochdruckhomogenisation (Microfluidics M100EH) bei 1500 bar 20 Minuten lang homogenisiert. Die resultierende Lösung zeigte leichte Opaleszens, die nach 12
10 Stunden auf dem Magnetrührer fast verschwunden ist.

Nach Zugabe von 400µg/ml Budesonid wurde die Formulierung erneut homogenisiert (Ultra Turrax gefolgt von Hochdruckhomogenisation). Nach weiteren 12 Stunden Standzeit auf dem Magnetrührer konnte die nunmehr leicht opaleszente Zubereitung durch einen 0,22µm Membranfilter unter aseptischen Bedingungen sterilfiltriert und in Pumpzerstäuberflaschen
15 (100µl / Hub) abgefüllt.

Die fertige Budesonid haltige Formulierung zeigte die folgenden physikalisch-chemischen Eigenschaften: pH-Wert von 4,3 bei 22,7 °C, eine dynamische Viskosität von 1,16 mPas, eine Oberflächenspannung von 40,6 mN/m und eine Osmolalität von 0,262 Osmol/kg.

20 Beispiel 4: Herstellung einer sterilen Lösung von Tobramycin

Tobramycin ist ein Beispiel für einen Wirkstoff mit schlechtem Geschmack, der Husten und Bronchokonstriktionen auslösen kann.

Es wurde aus entsprechend bereitgestellten Mengen eine opaleszierende, kolloidale Lösung von 0,45 g DMPC, 0,91 g Tyloxapol, 0,225 g Natriumchlorid in 89,59 g Wasser für
25 Injektionszwecke hergestellt. Dabei wurde analog Beispiel 2 vorgegangen, d. h. der Ansatz wurde zunächst ohne den Wirkstoff bei 1500 bar hochdruckhomogenisiert. In diese Lösung wurden 5,41 g 96%-ige Schwefelsäure und 10,88 g Tobramycin gegeben. Dabei kam es zunächst zur Ausfällung. Der Ansatz wurde anschließend 24 h bei Raumtemperatur mit einem Magnetrührer gerührt, wodurch sich wieder eine klare, ggf. kolloidale Lösung bildete, die
30 sterilfiltriert und abgefüllt wurde wie in Beispiel 2 beschrieben.

Die Charakterisierung der abgefüllten Zubereitung ergab einen pH-Wert von 6,23 bei 21,8 °C, eine dynamische Viskosität von 2,07 mPas, eine Oberflächenspannung von 36,5 mN/m und eine Osmolalität von 0,229 Osmol/kg.

Beispiel 5: Herstellung einer sterilen Lösung von Lidocain

5 In eine Lösung aus den in Tabelle 2 angegebenen Bestandteilen (ohne Budesonid) wurden 0,55 % (G/V) Lidocain Base eingearbeitet. Nach einer Sterilfiltration wurde die kolloidale Lösung in vorsterilisierte Einzeldosisbehältnisse (0,5 – 3 ml) aus Glas und Polypropylen abgefüllt. Bei Inhalationsversuchen zeigte sich, dass der in diesem Zusammenhang unerwünschte lokalanästhetische Effekt von Lidocain verringert wurde.

10 Beispiel 6: Herstellung einer sterilen Lösung von Cyclosporin

Dieses Beispiel beschreibt die Möglichkeit, den wasserunlöslichen Immunmodulator Cyclosporin erfindungsgemäß zu solubilisieren.

Die in Tabelle 4 bezeichneten Ausgangsstoffe wurden in den angegebenen Mengen bereitgestellt. Cyclosporin wird zuerst in Propylenglycol suspendiert bzw. gelöst. Diese 15 Mischung wird mit wässriger Pufferlösung, welche die in Tabelle 4 genannten Mengen an Tyloxapol, DMPC und NaCl enthält, gemischt und mit Wasser für Injektionszwecke ad 100 ml aufgefüllt. Durch Hochdruckhomogenisation, wie oben beschrieben, entsteht eine kolloidale Lösung, die nach Sterilfiltration durch ein 0,22 µm Filter in vorsterilisierte 0,5 – 3 ml Einzeldosisbehältnisse aus Glas oder Polypropylen abgefüllt wird. Der Cyclosporin-Gehalt der 20 erhaltenen Formulierung beträgt 570 µg/ml.

Tabelle 4

Ausgangsstoff	Menge [g]
Cyclosporin	0,06
Tyloxapol	1,0
DMPC	1,0
Propylenglykol	1,0
Natriumchlorid	0,7
Wasser für Injektionszwecke	ad 100 ml

Die mit Photokorrelationspektroskopie ermittelte mittlere Teilchengröße (z-Average) dieser kolloidalen Dispersion liegt bei 9,7 nm.

Beispiel 7: Herstellung von Kombinationsprodukten

5 Kombinationen von Steroiden, wie z. B. Budesonid mit wasserunlöslichen oder auch
wasserlöslichen Substanzen aus der Gruppe der Betamimetika (wie z. B. Salbutamol,
Formoterol) und / oder Anticholinergika (wie z. B. Ipratropium, Thiotropium) werden aufgrund
einer synergistischen Wirkung und verbesserten Patienten Compliance therapeutisch
bevorzugt. In eine gemäß Beispiel 2 hergestellte kolloidale Budesonidlösung (200 µg/ml)
10 wurden in einem ersten Ansatz Formoterol (20 µg/ml) und in einem zweiten Ansatz
Ipratropiumbromid (100 µg/ml) eingearbeitet. Die resultierenden kolloidalen Lösungen wurden
sterilfiltriert und in vorsterilisierte 0,5 – 5 ml Einzeldosisbehältnisse aus Glas oder Polypropylen
abgefüllt.

15 Beispiel 8: Herstellung eines gefriergetrockneten Kombinationsproduktes mit Vitamin E Acetat
und reduziertem Gluthation

Antioxidantien wie z. B. reduziertes Glutathion und Tocopherole (Vitamin E Derivate) können
Entzündungsvorgänge, die durch radikalischen Sauerstoff induziert werden, reduzieren. Das
nachfolgende Beispiel illustriert die Möglichkeit, das wasserunlösliche Tocopherolacetat mit
dem wasserlöslichen, aber in gelöstem Zustand lagerungsinstabilen Gluthation mit Hilfe der
20 erfundungsgemäßen Tensidkombination zu solubilisieren und durch einen nachgeschalteten
Gefriergetrocknungsprozess zu stabilisieren.

.2 g Tyloxapol, 2 g DMPC, und 20 mg Tocopherolacetat werden in 200 ml Wasser zur Injektion
gemischt und mit einem Ultra-Turrax vorhomogenisiert. Die Dispersion wird in einem einem
Hochdruckhomogenisator bei 1500 bar ca. 15 min homogenisiert. In 50 ml der resultierenden
kolloidalen Lösung werden 2,5 g reduziertes Gluthation unter Röhren schnell gelöst und durch
5 Zugabe von Lysin-Monohydrat ein pH-Wert von pH 6 eingestellt. Die resultierende kolloidale
Gluthation-Vitamin E Acetat Lösung wird sofort in Glasvials sterilfiltriert und anschließend
gefriergetrocknet. Die Osmolalität der resultierenden Lösung betrug 0,342 Osmol/kg.

Nach Zugabe von Wasser zur Injektion löst sich das Lyophilisat unter Schütteln innerhalb von
10 Sekunden vollständig auf.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Sterile wässrige Zubereitung für die Applikation als Aerosol, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen Wirkstoff, ein nichtionisches Tensid und ein Phospholipid enthält, wobei der Wirkstoff kein Tensid ist.
5
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein einphasiges flüssiges System darstellt, welches optional kolloidale Teilchen mit einer mittleren Teilchengröße von nicht mehr als etwa 1 µm und vorzugsweise von nicht mehr als etwa 0,2 µm enthält.
- 10 3. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das nichtionische Tensid Tyloxapol ist.
4. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Phospholipid eine zwitterionische und/oder gesättigte Verbindung, oder eine Mischung solcher Verbindungen, und vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus
15 Lecithin, Dimyristoylphosphatidylcholin (DMPC), Dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC) oder Distearoylphosphatidylcholin (DSPC) ausgewählt ist.
5. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis zwischen dem Gehalt an nichtionischem Tensid und dem Gehalt an Phospholipid zwischen etwa 5 : 1 und etwa 1 : 2 beträgt.
- 20 6. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie mindestens ein weiteres Tensid oder ein Cosolvenz wie z. B. Propylenglycol enthält.
7. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen Tensidgehalt von etwa 0,01 bis etwa 5,0 Gew.-% aufweist.
- 25 8. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis zwischen dem Gesamtgehalt an Tensid und Phospholipid einerseits und dem Wirkstoffgehalt andererseits mindestens etwa 1 : 1, und vorzugsweise mindestens etwa 5 : 1 beträgt.
9. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Oberflächenspannung von etwa 30 bis etwa 75 mN/m aufweist.

10. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine dynamische Viskosität von etwa 1,0 bis etwa 3,0 mPas, vorzugsweise von etwa 1,0 bis etwa 2,5 mPas aufweist.
11. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen pH-Wert von etwa 4 bis etwa 8, vorzugsweise von etwa 4,5 bis etwa 7,5 aufweist.
5
12. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Osmolalität von etwa 200 bis etwa 550 mOsmol/kg aufweist.
13. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein Antioxidanz enthält, das vorzugsweise Vitamin E-Aacetat, Natrium-EDTA oder eine Mischung derselben ist.
10
14. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie frei von Propylenglykol, Glycerol, und Polyethylenglykol ist.
15. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ein in Wasser schwerlöslicher Wirkstoff ist.
15
16. Zubereitung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt des in Wasser schwerlöslichen Wirkstoffs zwischen etwa 0,001 Gew.-% und etwa 1 Gew.-% beträgt.
17. Zubereitung nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Budesonid ist.
18. Zubereitung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass Budesonid in kolloidal gelöster Form mit einem Gehalt von etwa 0,15 bis 0,35 mg/ml vorliegt.
20
19. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff einen unangenehmen Geschmack und/oder schleimhautreizende, bronchokonstriktorische und/oder husteninduzierende Eigenschaften aufweist.
20. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Kortikosteroiden, Betasympathomimetika, Anticholinergika, Immunmodulatoren, Antiinfektiva, Zytostatika, Lokalanästhetika sowie ACE-Hemmern.
25

21. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Budesonid, Ciclesonid, Fluticasone, Mometason, Beclomethason, Flunisolide; Formoterol, Salmeterol, Levalbuterol; Thiotropium, Oxitropium, Ipratropium; Ciclosporin, Tacrolimus, Methotrexat, Azathioprin,
5 Tretinoïn; Ciprofloxacin, Moxifloxacin, Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Metronidazol, Ketoconazol, Itraconazol, Clotrimazol, Bifonazol, Fluconazol, Amphotericin B, Natamycin, Nystatin, Pentoxyfyllin, Aciclovir, Famciclovir, Valaciclovir, Didanosin, Saquinavir, Ritonavir, Lamivudin, Stavudin, Zidovudin, Carmustin, Lomustin, Taxol, Etopsid, Cisplatin, Lidocain, Gluthation; Acetylcysteine, N-Acetylcysteine, reduziertes Glutathion und TNF-Alpha-Antikörper sowie den pharmazeutisch akzeptablen Derivaten, wie z. B. den Salzen, Konjugaten, Enantiomeren, Racematen, Epimeren, Diastereomeren oder Komplexen, dieser Stoffe.
22. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie mehr als einen Wirkstoff enthält.
- 15 23. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie zur Verabreichung zu therapeutischen, prophylaktischen oder diagnostischen Zwecken geeignet ist.
24. Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie zur Verabreichung zur lokalen Therapie der Schleimhaut des oberen oder unteren
20 Respirationstrakts oder zur systemischen Therapie geeignet ist.
25. Feste Zusammensetzung, die durch Gefriertrocknung einer Zubereitung nach einem der voranstehenden Ansprüche erhältlich ist.
26. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 24 oder einer festen Zusammensetzung nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form einer bemessenen Einzeldosis innerhalb einer Primärverpackung vorliegt.
25
27. Zubereitung nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass die Primärverpackung durch ein Kunststoffbehältnis gebildet wird, welches ein entfernbares Verschlusselement umfasst.
28. Zubereitung nach Anspruch 27, dadurch gekennzeichnet, dass im Kunststoffbehältnis
30 durch die Entfernung des Verschlusselements eine runde Öffnung entsteht, deren Durchmesser etwa dem Innendurchmesser eines weiblichen Luer-Anschlusses entspricht.

29. Zubereitung nach Anspruch 27 oder 28, dadurch gekennzeichnet, dass das Kunststoffbehältnis nach Entfernung des Verschlusselements mit einem für die Zufuhr von Flüssigkeit vorgesehenen Anschlussstück eines Verneblers weitgehend schlüssig verbindbar ist.
- 5 30. Zubereitung nach einem der Ansprüche 27 bis 29, dadurch gekennzeichnet, dass das Kunststoffbehältnis mit mindestens einer Prägung versehen ist, welche eine Produktbezeichnung, einen Chargencode, ein Haltbarkeitsdatum und/oder eine Volumen- oder Dosismarke darstellt.
- 10 31. Verwendung einer Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 24 oder einer Zusammensetzung nach Anspruch 25 zur Herstellung eines diagnostischen, therapeutischen oder prophylaktischen Arzneimittels.
- 15 32. Verwendung nach Anspruch 31, wobei das Arzneimittel zur Prophylaxe und/oder Behandlung einer oder mehrerer die Lunge oder die Bronchien betreffenden Krankheiten, Symptome oder Zustände bestimmt ist, z. B. Asthma bronchiale oder chronisch-obstruktive Bronchitis.
33. Verwendung nach Anspruch 32, wobei das Arzneimittel zur Verneblung mit Hilfe eines Verneblers vom Typ der Ultraschall-, Düsen-, elektrohydrodynamischen und/oder mit einer vibrierenden Membran oder mit Poren definierter Größe arbeitenden Vernebler (z. B. eFlow™, eFlow™ Baby, AeroNeb™, AeroDose™ oder AERx™) bestimmt ist.
- 20 34. Verwendung nach Anspruch 31, wobei das Arzneimittel zur Prophylaxe und/oder Behandlung einer oder mehrerer die Schleimhaut der Nasen- und/oder Mundhöhle betreffende Krankheiten, Symptome oder Zustände bestimmt ist, z. B. Stomatitis, Aphthen, allergische Rhinitis, vasomotorische Rhinitis, chronische Rhinitis, oder Nasenpolypen.
- 25 35. Verwendung nach Anspruch 34, wobei das Arzneimittel zur Verneblung mit Hilfe eines mechanischen Zerstäubers oder eines Verneblers und zum Einsprühen in die Nase oder in den Mund oder zur Inhalation bestimmt ist.
36. Verwendung nach Anspruch 31, wobei das Arzneimittel zur Prophylaxe und/oder Behandlung einer oder mehrerer die Schleimhaut der Stirn-, Kiefern, und/oder Nasenenebhöhlen bestimmt ist, z. B. chronische oder allergische Sinusitis oder Polypen.

37. Verwendung nach Anspruch 36, wobei das Arzneimittel zur Verneblung mit Hilfe eines Düsenverneblers und für die Inhalation durch die Nase bestimmt ist, wobei der Vernebler ein Nasenstück für die Zuführung von Aerosol in einen oder beide Nasenflügel eines Patienten enthält und eine Aerosolausströmung mit pulsierende Druckschwankungen erzeugt (z. B. PARI Sinus).
38. Verwendung nach einem der Ansprüche 31 bis 37, wobei das Arzneimittel zur Anwendung an Säuglingen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen bestimmt ist.
39. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 24, gekennzeichnet durch die Verfahrensschritte:
 - (a) Bereitstellung der vorgesehenen Inhaltsstoffe;
 - (b) Herstellung einer flüssigen, wässrigen Zubereitung aus den vorgesehenen Inhaltsstoffen;
 - (c) Sterilfiltration der in Schritt (b) hergestellten Zubereitung; und
 - (d) Abfüllung der in Schritt (c) sterilisierten Zubereitung in sterile Behältnisse unter aseptischen Bedingungen.
40. Verfahren nach Anspruch 39, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens einer der in Verfahrensschritt (a) bereitgestellten Inhaltsstoffe steril sind.
41. Verfahren nach Anspruch 39 oder 40, dadurch gekennzeichnet, dass der Verfahrensschritt (b) einen Teilschritt des Homogenisierens unter erhöhtem Druck, der Ultrabeschallung und/oder der Erwärmung auf mindestens 45°C umfasst.
42. Verfahren nach einem der Ansprüche 39 bis 41, dadurch gekennzeichnet, dass es frei von Verfahrensschritten oder Teilschritten ist, in denen eine schwerlösliche, feste Substanz, die vorzugsweise ein Wirkstoff ist, mechanisch zerkleinert wird.

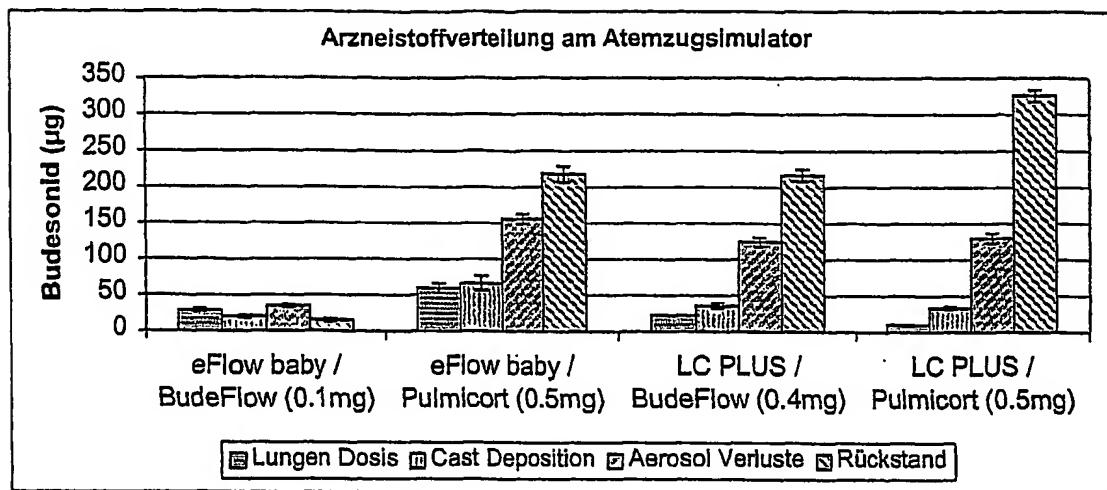


Fig. 1